Série A, N° 2191
N° d'ordre :
3062

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ANDRÉ SOULAIRAC

1re THÈSE. — LA PHYSIOLOGIE D'UN COMPORTEMENT : L'APPÉTIT GLUCIDIQUE ET SA RÉGULATION NEURO-ENDOCRINIENNE CHEZ LES RONGEURS.

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 2 juin 1947, devant la Commission d'examens

MM. P. P. GRASSÉ..... *Président.*
G. SCHAEFFER .... } *Examinateurs.*
P. DRACH..... }

PARIS
Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
105, Boulevard Raspail
—
1947

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550017_0013

FACULTÉ DES SCIENCES

Nom du Candidat : **SOULAIRAC.**
Prénom : **André.**

Date de la soutenance : 2 Juin 1947.
Numéro d'ordre : 3062.

SOULAIRAC (André). — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les Rongeurs. — *Paris*, Ed. du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique, 1948. In-8°, 160 p., 50 fig.

Th. Sc. Nat. Paris, 1948. Série A, 2191. N° 3062.

SOULAIRAC (André). — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les Rongeurs. — *Paris*, Ed. du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique, 1948. In-8°, 160 p., 50 fig.

Th. Sc. Nat. Paris, 1948. Série A, 2191. N° 3062.

SOULAIRAC (André). — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les Rongeurs. — *Paris*, Ed. du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique, 1948. In-8°, 160 p., 50 fig.

Th. Sc. Nat. Paris, 1948. Série A, 2191. N° 3062

SOULAIRAC (André). — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les Rongeurs. — *Paris*, Ed. du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique, 1948. In-8°, 160 p., 50 fig.

Th. Sc. Nat. Paris, 1948. Série A, 2191. N° 3062.

Série A, N° 2191
N° d'ordre :
3062

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ANDRÉ SOULAIRAC

1re THÈSE. — LA PHYSIOLOGIE D'UN COMPORTEMENT : L'APPÉTIT GLUCIDIQUE ET SA RÉGULATION NEURO-ENDOCRINIENNE CHEZ LES RONGEURS.

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 2 juin 1947, devant la Commission d'examens

MM. P. P. GRASSÉ..... *Président.*
G. SCHAEFFER..... } *Examinateurs.*
P. DRACH..... }

PARIS
Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
105, Boulevard Raspail
—
1947

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... M. J. CABANNES.

PROFESSEURS

L. BLARINGHEM ..	T	Botanique.
G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
C. MAUGUIN.....	T	Minéralogie.
A. DENJOY	T	Théorie des fonctions.
L. LUTAUD.....	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.
Robert LÉVY.....	T	Physiologie comparée.
Henri VILLAT.....	T	Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB	T	Géologie.
P. PASCAL.....	T	Chimie générale.
M. FRÉCHET.....	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Mme RAMART-LUCAS.	T	Chimie organique.
H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.
FOCH	T	Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER.....	T	Electrotechnique générale.
DE BROGLIE.....	T	Théories physiques.
JOB.....	T	Chimie générale.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY	T	Mécanique appliquée.
COMBES.....	T	Physiologie végétale.
GARNIER.....	T	Géométrie supérieure.
PÉRES	T	Mecanique rationnelle.
HACKSPILL.....	T	Chimie minérale.
LAUGIER.....	T	Physiologie générale.
TOUSSAINT.....	T	Technique Aeronautique.
M. CURIE.....	T	Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD	T	Hautes temperatures.
CHAZY	T	Mécanique analytique.
H. GAULT.....	T	Chimie appliquée.
CROZE	T	Physique théorique et Physique céleste.
DUPONT.....	T	Théories chimiques.
LANQUINE.....	T	Géologie structurale et géologie appliquée.
VALIRON	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.
BARRABÉ		Géologie structurale et géologie appliquée.
VAVON.....	T	Analyse et mesures chimiques.
G. DARMOIS.....	T	Mathematiques générales
CHATTON.....	T	Biologie maritime.
AUBEL.....	T	Chimie biologique.
Jacques BOURCART.		Géographie physique et Géologie dynamique.
Mme JOLIOT-CURIE.	T	Physique générale et Radioactivité.
PLANTEFOL.....	T	Botanique.
CABANNES.....	T	Recherches physiques.
GRASSÉ.....	T	Zoologie. Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST.....		Chimie organique.
BOULIGAND.....	T	Application de l'analyse à la géométrie.
CHAUDRON.....	T	Chimie.
WYART.....		Minéralogie.
TEISSIER.....	T	Zoologie.
MANGENOT.....	T	Biologie végétale.
P. AUGER.....	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER.....		Physiologie générale.
PIVETEAU.....		Géologie.
ROCARD.....	T	Physique.
H. CARTAN.....		Calcul différentiel.
SCHAEFFER.....	T	Physiologie des fonctions.
LAFFITTE.....		Chimie (P. C. B.).
LERAY.....		Mécanique théorique des fluides.
FAVART.....		Calcul des Probabilités et Physique-Mathématique.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN		Biologie animale (P. C. B.).
CHRÉTIEN		Analyse et mesures chimiques.
P. DRACH		Evolution des êtres organisés.
CHATELET.....	T	Arithmétique et théorie des nombres.
EPHRUSSI.....	T	Génétique.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.
KASTLER.....		Physique.
BAUER	T	Chimie-Physique.
RIVIÈRE		Géologie (P. C. B.).
GAUTHERET.....		Biologie Végétale (P. C. B).
LUCAS		Physique.
MAX MORAND		Physique.
ARNULF		Optique appliquée.
A. THOMAS.....		Zoologie.
SOLEILLET		Physique.
FORTER		Mécanique expérimentale des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
FROMAGEOT		Chimie biologique.
LAPORTE		Physique générale et Radio-activité.

Secretaire..... CH. MONIER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

André SOULAIRAC

LA PHYSIOLOGIE D'UN COMPORTEMENT : L'APPÉTIT GLUCIDIQUE ET SA RÉGULATION NEURO-ENDOCRINIENNE CHEZ LES RONGEURS

(avec 50 figures dans le texte)

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 274

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE 276

PREMIÈRE PARTIE. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE. . . 279

CHAPITRE I. — L'APPÉTIT DE L'ANIMAL NORMAL 279

CHAPITRE II — ACTION DES GLANDES ENDOCRINES SUR LA CONSOMMATION DES GLUCIDES 284

A) Le Pancréas; B) La Surrénale ; C) La Thyroïde ; D) L'Hypophyse. 284

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE 326

DEUXIÈME PARTIE. — LES MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES DES VARIATIONS ENDOCRINIENNES DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE. 327

CHAPITRE III. — ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR LE SEUIL GUSTATIF DU GLUCOSE 328

CHAPITRE IV. — ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR LE TAUX GLYCÉMIQUE 336

CHAPITRE V. — ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR L'ACTIVITÉ AMYLASIQUE DU SÉRUM. 340

CHAPITRE VI. — ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DES GLUCIDES 345

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES FAITS ACQUIS 358

TROISIÈME PARTIE. — LA RÉGULATION NEURO-ENDOCRINIENNE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE. 361

CHAPITRE VII. — ACTION DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE 362

CHAPITRE VIII. — MÉCANISME DE L'ACTION DES ENDOCRINES SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE. 370

Pages

CHAPITRE IX. — INFLUENCE DE L'ABSORPTION INTESTINALE SUR LES MODIFICATIONS DE L'APPÉTIT DE L'ANIMAL POUR LE GLUCOSE 377

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE 390

QUATRIÈME PARTIE. — LE ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LA RÉGULATION DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE 393

CHAPITRE X. — L'HYPOTHALAMUS ET LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ. 373

CHAPITRE XI. — ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LE CONTROLE DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE 396

CHAPITRE XII. — ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE. 405

CONCLUSIONS DES RECHERCHES SUR LE ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS L'APPÉTIT. 410

CINQUIÈME PARTIE. — DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS . . . 412

1° Résultats physiologiques. 412

2° Analyse causale du comportement alimentaire 417

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 422

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 424

INTRODUCTION

Le déterminisme de l'appétit et de la faim pose toute une série de problèmes complexes, d'ordre physiologique et psycho-physiologique, dont la solution n'est qu'à peine ébauchée. Si des études physiologiques nombreuses ont pu mettre en lumière le mécanisme intime de comportements instinctifs, tels que l' « instinct » sexuel, l' « instinct » maternel, l'émotion, peu de recherches générales ont été jusqu'à présent consacrées au détail physiologique du comportement alimentaire, considéré dans son intégralité, en tant que comportement instinctif fondamental.

On sait que la nutrition, ensemble des actes par lesquels l'organisme vivant maintient son équilibre physico-chimique ou s'accroît, dépend de l'absorption des matériaux alimentaires, de l'assimilation de leurs produits de transformation et de l'excrétion régulière de leurs résidus. La physiologie de ces diverses étapes a donné lieu à des travaux considérables et est actuellement bien connue. Mais il existe une phase qui précède l'absorption, c'est l'ingestion des aliments. Cette étape, qui en soi se révèle la plus importante de toutes, est souvent considérée comme un acte volontaire, en grande partie exogène. En réalité, cette ingestion des aliments est contrôlée par un processus instinctif qui est la faim. A ce besoin global de substances alimentaires, *la faim*, s'ajoutent très souvent des *appétits* plus ou moins spécialisés pour une substance ou un groupe de substances déterminées, qui implique l'existence *d'un choix* parmi les aliments.

Ce travail porte sur l'étude des variations et des adaptations de l'appétit, ainsi que sur la recherche des mécanismes qui président à ces modifications.

L'étude globale des appétits alimentaires d'un animal, aussi intéressante soit-elle, comporte trop de facteurs variables, agissant tous simultanément, pour qu'il soit possible de mettre en évidence et d'analyser les différents éléments susceptibles de modifier chacun d'eux. Par contre, l'étude de l'appétit pour *une* catégorie alimentaire déterminée est beaucoup plus accessible à l'analyse et à l'expérimentation.

Dans ce travail, j'ai choisi l'étude de l'appétit pour les substances glucidiques, pour un certain nombre de raisons théoriques et pratiques que je ne crois pas inutile d'indiquer brièvement. Les glucides présentent un grand intérêt physiologique : ils sont à la fois aliments énergétiques et aliments plastiques ; leur métabolisme général est actuellement bien connu. La grande majorité des animaux manifeste un vif appétit pour ces substances à saveur agréable et leur solubilité dans l'eau permet un mode d'administration très facile. Enfin, du point de vue expérimental, les méthodes chimiques et physiques de dosage rendent possibles des recherches très précises, quantitatives et qualitatives.

*
* *

Il n'est pas inutile que je précise dans quel but j'ai réalisé ce travail. De nombreux faits montrent que les appétits varient selon les besoins des animaux. La gestation, la lactation entraînent des modifications de la consommation respective des différentes substances alimentaires (Richter et Barelare, 1938). La surrénalectomie entraîne chez le Rat un appétit de sel très important, qui permet à l'animal d'éviter les accidents de l'insuffisance surrénale (Richter et Eckert, 1938). Les rats parathyroïdectomisés montrent une forte augmentation de l'appétit pour les sels de calcium (Richter et Eckert, 1937), en même temps que diminue leur appétit pour les phosphates minéraux (Richter et Nelfrick, 1943). Ces modifications de l'appétit maintiennent les animaux en condition normale.

Ces constatations expérimentales mettaient en évidence l'importance de certains facteurs internes et endocriniens dans la régulation des besoins alimentaires et montraient que des perturbations hormonales sont susceptibles de modifier ces besoins.

Le problème se présentait donc de la façon suivante : existe-t-il une induction hormonale de l'appétit pour les glucides ? En d'autres termes, les besoins alimentaires en glucides sont-ils sous la dépendance de facteurs endocriniens ? Si des perturbations internes provoquent des modifications de l'appétit glucidique, je devais essayer de préciser le mécanisme physiologique qui préside à cette régulation du comportement, qui se trouve en accord avec les besoins de l'animal.

*
* *

Ce travail se divise donc naturellement en plusieurs parties. Dans une première série de recherches, après avoir établi le bilan de l'appétit glucidique de l'animal normal, j'étudie l'action de variations endocriniennes diverses sur la consommation glucidique spontanée, tous les autres facteurs du milieu restant inchangés. Puis j'analyse expérimentalement la succession des mécanismes physiologiques par lesquels les glandes endocrines font varier l'appétit glucidique.

Toutes les données acquises par la voie de l'expérience me permettent enfin de tracer un schéma général du mécanisme physiologique qui sous-tend la consommation glucidique spontanée et d'établir comment l'ensemble de ces processus physiologiques assurent la régulation de ce comportement alimentaire.

*
* *

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à mon Maître, M. le Professeur P. P. Grassé, qui m'a confié ce sujet de recherches et, pendant les années de son exécution, n'a cessé de me prodiguer les plus précieux conseils et les encouragements les plus bienveillants. En me nommant Assistant, puis Chef des Travaux Pratiques au Laboratoire d'Evolution des Etres Organisés, il m'a donné un nouveau témoignage de sa très grande bienveillance. Je le prie très respectueusement d'accepter l'hommage de ce travail en témoignage de ma gratitude et de mon profond dévouement.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à M. le Professeur M. Caullery, Membre

de l'Institut, qui a bienveillamment accepté d'accueillir ce travail dans le *Bulletin Biologique*.

M. le Professeur P. Drach et M. le Professeur J. A. Thomas se sont toujours intéressés à la marche de mes travaux. Je tiens à les remercier de leur bienveillante sollicitude.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance à mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris, à mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie à qui je dois une partie de ma formation scientifique.

Je ne saurais oublier ici tous mes collègues et amis du Laboratoire d'Evolution — en particulier MM. P. Pesson, R. Chauvin, G. Le Masne, C. Thibault — avec lesquels j'ai bien souvent discuté des résultats et des idées exposés dans ce travail, et qui souvent m'ont aimablement accordé une aide précieuse. Je les remercie tous bien cordialement.

Je remercie le Centre National de la Recherche Scientifique dont les subventions me permirent l'achat d'une partie du matériel utilisé.

Enfin, je ne saurais terminer sans remercier vivement le personnel des Laboratoires où j'ai travaillé, qui m'a aidé avec tant de dévouement dans mes recherches.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

La mesure qualitative et quantitative de l'appétit peut sembler assez délicate. Aussi vais-je décrire de façon assez détaillée les techniques que j'ai utilisées et qui m'ont permis de mesurer exactement et quotidiennement la consommation des animaux en substances glucidiques.

J'ai expérimenté sur le Rat blanc (*Rattus rattus*) et la Souris blanche (*Mus musculus*). C'est d'ailleurs en raison des difficultés créées par la guerre pour me procurer les différents glucides que j'ai dû utiliser la Souris. Cet animal m'a rendu service du fait de sa faible consommation alimentaire. Cependant, lorsque les circonstances redevenues meilleures m'ont permis à nouveau d'utiliser exclusivement le Rat, mes vérifications m'ont montré que Rat et Souris se comportent de façon identique en ce qui concerne le choix et la prise des aliments glucidiques. Ainsi n'ai-je pas eu à regretter l'utilisation forcée de la Souris blanche.

Je n'indiquerai dans ce chapitre que la technique générale qui me permet de mesurer quotidiennement les quantités de substances consommées par les animaux. Les autres techniques expérimentales, plus particulières, seront expliquées au fur et à mesure que je serai amené à décrire les expériences pour lesquelles elles ont été utilisées.

Les animaux peuvent absorber les glucides soit à l'état solide, soit en solution aqueuse. En raison d'inconvénients nombreux (souillures par les urines, pertes diverses), je n'ai pas utilisé la première présentation et tous les glucides furent administrés sous la forme de solutions aqueuses. La concentration de la solution possède une grande importance : le taux doit être suffisamment élevé pour que l'animal ne soit pas contraint d'absorber un volume trop important de liquide pour obtenir la quantité de glucide qu'il désire. D'autre part, la concentration ne doit pas être trop élevée pour éviter certains phénomènes d'intolérance, en particulier la diarrhée, que provoquent les solutions très concentrées de certains sucres.

D'après les données de différents auteurs et mes constatations person-

nelles, j'ai adopté la concentration uniforme de 10 o/o pour tous les glucides utilisés. Les expériences de Richter (1940) en effet, ont montré que pour cette concentration l'appétence de l'animal est maxima. Fait intéressant, c'est également la concentration de 10 o/o qui est la plus agréable au goût humain. C'est le taux habituel du sucrage des différents mets et boissons sucrées (2 morceaux de sucre dans une tasse de café correspondent approximativement à une proportion de 10 o/o).

*
* *

Dans la présentation de la substance de l'animal, il importe que l'accès soit facile, qu'il ne puisse y avoir de pertes et que l'animal lui-même ne puisse souiller l'aliment de ses déjections. C'est surtout en raison des deux derniers inconvénients que j'ai abandonné l'usage des godets placés dans la cage. J'ai constaté, en effet, que l'animal (Rat ou Souris) renversait assez souvent le récipient, pouvait rejeter une certaine quantité de liquide en y trempant ses pattes antérieures et, enfin, très fréquemment, urinait et défequait dans la solution. Toute mesure exacte s'avère ainsi impossible. Aussi ai-je utilisé un autre système de présentation qui élimine tous ces inconvénients et qui est inspiré de la technique de Richter dite « *self-selection method* ».

La solution glucidique est mise dans des récipients en verre dont l'ouverture se termine par un tube rétréci d'environ 5 à 6 millimètres de diamètre. Pour les Souris, dont la consommation quotidienne excède rarement 25 cm³, j'ai utilisé, comme récipients, des ampoules pharmaceutiques à fond plat de 10 et 25 cm³, qui se terminent par un tube allongé de 4 à 6 cm. de long et de 5 mm. de diamètre. Pour les Rats, dont la consommation quotidienne est beaucoup plus importante (de l'ordre de 100 cm³), j'ai utilisé des flacons de 125 cm³, carrés, à large ouverture. Le flacon est fermé par un bouchon de caoutchouc, percé d'une ouverture dans laquelle est placé un tube de verre de 6 mm. de diamètre et d'environ 10 cm. de long (bouchons coniques n° 10 à un trou).

Ces récipients, remplis de la solution, sont retournés, ouverture vers le bas, puis amorcés, et le liquide, retenu par la pesanteur et la capillarité, ne s'écoule qu'à la demande de l'animal, qui vient boire à l'extrémité du tube de verre. Rats et Souris s'adaptent immédiatement à cette manière de boire.

Chaque récipient est rempli d'une quantité mesurée de solution. J'ai effectué ces mesures soit à la pipette à double trait (récipient de 10 à 25 cm³), soit à l'éprouvette graduée (récipient de 125 cm³). Quotidiennement, sont faites les mesures des quantités restant dans le récipient, ce qui donne par différence la quantité absorbée par l'animal. Cette mesure est effectuée soit à la seringue de Pravaz pour les petites quantités, soit à l'éprouvette graduée pour les volumes plus importants.

De nombreuses vérifications ont montré que, dans ces conditions, les phénomènes d'évaporation sont tout à fait négligeables.

La fixation du récipient à la cage est assurée, dans le cas des petits biberons, par une boucle de fil de fer souple, passée entre deux mailles du

grillage métallique latéral de la cage. Les récipients de 125 cm³ reposent sur le toit de la cage et le tube étroit passe à l'intérieur par une maille élargie de la toile métallique de ce couvercle. Ce tube est en outre fixé à la paroi latérale de la cage par une boucle de fil de fer. De cette façon les animaux, même turbulents, ne peuvent remuer ni déplacer le récipient.

Le protocole expérimental est donc simple : les animaux, placés en cage métallique individuelle, ont à leur disposition de la nourriture standard (céréales diverses et verdure) à volonté et ont accès à la solution de glucide ainsi qu'à un récipient semblable contenant de l'eau ordinaire. Cette précaution est indispensable pour éviter que l'animal ne boive la solution sucrée uniquement parce qu'il a soif.

Dans les expériences portant simultanément sur plusieurs glucides, le protocole est le même, à la différence que les animaux ont alors accès à autant de flacons qu'il y a de glucides, plus un récipient contenant de l'eau ordinaire. Pour éviter l'influence possible d'une mémoire de l'emplacement du récipient et la création de réflexes conditionnés, je changeais chaque jour les positions des différents flacons dans la cage.

Cette méthode permet donc à l'animal d'absorber librement dans la quantité qu'il désire et selon son choix, le glucide qu'il préfère. Elle peut être qualifiée de méthode de *choix spontanée.*

*
* *

Pour représenter de façon pratique et claire la succession des différentes valeurs de consommations quotidiennes, j'ai utilisé une représentation graphique. En abscisses, sont portés les temps exprimés en jours et en ordonnées, les quantités quotidiennes consommées, exprimées en centimètres cubes. Dans tous les graphiques et tableaux de ce travail, chaque fois que je n'ai pas noté d'indications spéciales, les quantités consommées représentent des centimètres cubes de solution à 10 o/o. Si l'on veut obtenir la quantité en grammes de glucide, il y a donc lieu de diviser ces valeurs par 10.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE

CHAPITRE PREMIER

L'APPÉTIT DE L'ANIMAL NORMAL POUR LES GLUCIDES

Le Rat et la Souris manifestent une vive attirance pour les substances glucidiques à saveur sucrée. Tous les sucres cependant ne sont pas l'objet d'une égale préférence et quand on étudie quantativement et qualitativement l'appétit de ces animaux pour les glucides, on constate qu'il existe d'une part des différences individuelles assez nettes et d'autre part, des préférences communes à tous les animaux.

Dans mon étude de l'appétit glucidique de l'animal normal, j'ai réuni les conditions expérimentales suivantes : chaque animal, rat ou souris, maintenu en cage individuelle, a à sa disposition une quantité de nourriture standard, nettement supérieure à sa consommation quotidienne, constituée essentiellement de céréales, orge, avoine, blé (salade 2 ou 3 fois par semaine). De plus on met à sa portée un récipient contenant de l'eau ordinaire.

Les sucres qui lui sont offerts en solution aqueuse à 10 o/o et présentés selon la technique expérimentale générale décrite, viennent donc en supplément du régime habituel. Aussi peut-on être certain que si l'animal consomme une telle solution sucrée, ce ne sera ni par faim (au sens d'un besoin d'une nourriture quelconque), ni par soif, mais bien par suite d'une préférence, d'un choix alimentaire.

J'ai étudié ce comportement de choix alimentaire sur le Rat et la Souris, soit pour un sucre présenté isolément, soit pour plusieurs glucides présentés simultanément.

Le comportement général de l'animal est assez simple : dès que les récipients sont introduits dans la cage, l'animal en prend connaissance, c'est-à-dire qu'il vient les flairer ; la plupart du temps, il goûte immédiatement les divers liquides qui lui sont offerts et aussitôt revient au récipient contenant l'aliment préféré. Chaque fois, j'ai constaté la même rapidité de reconnaissance de l'aliment préféré et la même rapidité dans le début de la consommation, malgré le déplacement quotidien des flacons l'un par rapport à l'autre.

* * *

J'ai étudié les préférences de mes animaux pour quatre glucides, les mêmes qui m'ont servi ultérieurement pour mes différentes recherches : le saccharose, le maltose, le glucose et le lactose (La période difficile pendant

laquelle a été effectué ce travail ne m'a pas permis d'obtenir d'autres glucides en quantité suffisante pour de telles expériences).

Je dois tout d'abord signaler l'importance des variations individuelles observées chez les animaux. Des animaux semblables, de même âge, de même poids et de même origine, peuvent consommer des quantités de glucides très différentes. De plus, il peut même y avoir parfois certaines différences dans l'ordre de préférence des glucides. Cette constatation était très importante au point de vue expérimental. En effet, il n'est pas possible d'établir une consommation moyenne pour un glucide, valable pour tous les animaux. Les chiffres ainsi obtenus donnent bien une idée de l'importance de la consommation, mais ne peuvent en aucun cas servir pour des expériences quantitatives sur les variations de l'appétit. Pour obtenir des résultats utilisables, il est indispensable que chaque animal soit son propre témoin et soit étudié antérieurement à l'expérience tentée, au point de vue de son appétit quantitatif et qualitatif.

Les préférences individuelles, pour tel ou tel glucide, sont nettes chez les animaux et dans la très grande majorité des cas demeurent constantes. Le sucre préféré est très rapidement choisi, souvent dès le premier jour du choix, et l'on peut ainsi établir pour chaque animal la hiérarchie des préférences glucidiques.

Chez la Souris, j'ai pu observer qu'en moyenne les préférences s'établissent ainsi : en premier lieu, vient le glucose, puis le maltose, le saccharose, et enfin le lactose. J'ai réuni, dans le tableau I, les résultats du choix effectué par 44 animaux contrôlés et suivis pendant des périodes de 30 jours.

Tableau I

Rang de choix	Nombre d'animaux ayant choisi :			
	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose
1er	30	6	8	0
2e	6	10	28	0
3e	8	28	6	2
4e	0	0	2	42

Le glucose, le saccharose et le maltose peuvent être choisis de façon variable selon les individus et chacun de ces sucres peut parfois être choisi en premier; mais j'ai pu constater que le lactose n'est jamais choisi en premier ni en second et 42 fois sur 44 animaux, il est choisi, très nettement, en dernier.

Chez le Rat, l'ordre de préférence est un peu différent : j'ai observé, chez 21 animaux contrôlés, que le sucre choisi en premier lieu est le maltose, puis viennent ensuite par ordre de préférence le glucose, le saccharose et le lactose. Le tableau II donne le détail de mes résultats (30 jours).

TABLEAU II

Rang de choix	Nombre d'animaux ayant choisi :			
	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose
1er	6	0	15	0
2e	9	9	3	0
3e	6	12	3	0
4e	0	0	0	21

Ces résultats montrent que, chez les Rats également, le glucose, le saccharose et le maltose peuvent parfois être choisis en premier, malgré une préférence moyenne nette pour le maltose. Mais en aucun cas, je n'ai observé un tel choix pour le lactose qui, dans ces expériences, a toujours été choisi en dernier.

Ces préférences sont intéressantes à comparer aux seuils gustatifs pour ces différents sucres, qui ont été étudiés par RICHTER (1940) chez le Rat. Cet auteur a obtenu les valeurs suivantes de la concentration à laquelle cet animal reconnaît ces divers glucides :

Maltose	0,06 o/o
Glucose	0,20 »
Saccharose	0,57 »
Lactose	2,20 » (?)

Sans m'attarder à discuter les chiffres eux-mêmes, sur lesquels j'aurai l'occasion de revenir, je désire simplement retenir l'étroit parallélisme qui existe entre les valeurs de ces seuils et le choix spontané que font les animaux, quand les sucres leur sont offerts simultanément. Il semble bien y avoir, à la base des mécanismes qui président à ce choix préférentiel, des facteurs gustatifs importants.

Un deuxième fait mérite également de retenir l'attention. RICHTER (1938) a en effet montré que la durée de survie des Rats nourris *exclusivement* avec un glucide dépend de la nature de celui-ci. Des Rats nourris avec du glucose présentent une survie moyenne de 57 jours, tandis qu'avec le saccharose cette survie n'est que de 43 jours et avec le lactose de 7,5 jours. La survie n'a pas été étudiée avec le maltose. ERSHOFF et DEUEL (1944) ont également rapporté que les Rats ne peuvent survivre à la consommation d'aliments ne renfermant que du lactose comme source d'hydrates de carbone. Il existe encore un parallélisme étroit entre la durée de survie des animaux et les préférences que j'ai rapportées. Ceci semblerait indiquer qu'à côté des mécanismes gustatifs que je signalais, il existe d'autres mécanismes plus intimes qui déterminent la préférence de l'animal. J'aurai à revenir longuement sur ce point au cours de ce travail.

Il est également intéressant de savoir si le pouvoir sucrant du glucide

intervient dans le choix préférentiel. Gautier (1943) donne les indices suivants des pouvoirs sucrants, le saccharose étant pris pour l'unité :

d-glucose	0,5
Saccharose	1
Maltose	0,7
Lactose	0,27

En ce qui me concerne, il ne semble pas que le pouvoir sucrant intervienne directement dans les préférences des animaux : en effet, si cela était, le saccharose serait choisi en premier lieu et le glucose en troisième. D'autre part, la consommation très réduite du lactose n'est pas en rapport avec son pouvoir sucrant, bas, mais relativement net.

* * *

La consommation quantitative des glucides subit des variations encore plus importantes d'un animal à l'autre. Les animaux normaux et en bonne santé peuvent consommer des quantités très variables de glucides et, peut-être, peut-on retrouver dans ce fait l'influence de facteurs physiologiques qui, classiquement, font ranger certains animaux en « brûleurs de sucre » et en « brûleurs de graisses ». Quoi qu'il en soit, chaque animal arrive très rapidement à sa consommation normale et, à partir de ce moment, ne montre plus que des variations journalières relativement peu importantes. Malgré la diversité des quantités de glucides consommés, j'ai établi des chiffres moyens pour la Souris et le Rat, dans le seul but de donner un ordre de grandeur. Ces résultats sont exprimés en centimètres cubes de solution de glucide à 10 o/o consommée par 24 heures (tableau III).

Tableau III

	Quantités en cm³ de solution à 10 o/o				Quantité totale de glucides	Eau en cm³
	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose		
Souris : (44) (30 jours)						
Moyennes	5,34	1,81	3,26	0,62	11,03	0,34
Valeurs extrêmes	0,28	0,51	0,14	0,23		
	13,35	3,91	7,26	1,40		
Rats : (21) (30 jours)						
Moyennes	31,3	31,3	34,6	2,4	87,5	1,7
Valeurs extrêmes	6,4	4,0	5,5	0,9		
	46,4	31,9	53,6	5,3		

Si l'animal, au lieu de plusieurs sucres, n'a plus qu'un seul glucide, le glucose, à sa disposition, la quantité consommée est un peu inférieure à la

quantité totale ingérée lorsqu'il y a choix. J'ai ainsi obtenu les valeurs moyennes suivantes (tableau IV) :

TABLEAU IV

	Glucose consommé quotidiennement en cm³ de solution à 10 o/o		Eau en cm³
	Moyennes 30 jours	Valeurs extrêmes	
Souris (22)	7,57	3,53- 12,08	0,36
Rats (36)	56,5	18,6 -136,6	2,30

* * *

Dans cette étude de l'appétence du Rat et de la Souris pour les substances glucidiques, j'ai voulu savoir si l'animal était uniquement attiré par la saveur sucrée de la solution qui lui était présentée. J'ai ainsi été amené à donner à choisir, à des animaux, entre des solutions de glucides, tels que glucose et saccharose, et des solutions de substances à saveur sucrée, saccharine et glycérine. Les solutions de ces divers corps étaient combinées de façon à ce que le pouvoir sucrant soit approximativement le même : solution de saccharine à 1/2.000 et solution de glycérine à 10 o/o. Ces expériences de choix m'ont donné les résultats suivants (tableau V) :

TABLEAU V

	Consommation quotidienne de solution en cm³				Eau en cm³
	Glucose	Saccharose	Saccharine	Glycérine	
Souris 22 gr.	3,95	3,51	0,23	0,25	0,28
Souris 21 gr. 5	4,18	1,97	0,40	0,51	0,25
Souris 19 gr.	2,96	2,31	0,18	0,22	0,37

Le fait le plus important qui ressort de ces données est que les animaux se montrent capables de discerner, parmi les solutions qui leur sont présentées, les substances glucidiques vraies des substances à saveur sucrée. La saccharine et la glycérine ne sont consommées qu'à des taux minimes, à peu près semblables au taux de consommation hydrique, et sans rapport quantitatif avec la consommation des glucides.

Dans ces expériences de choix, les animaux recherchent donc non pas

tant la saveur sucrée elle même que le glucide. Ce fait me semble important à retenir en ce qui concerne le mécanisme de l'appétit lui-même.

* * *

D'après les résultats expérimentaux que j'ai pu recueillir, les Souris et les Rats manifestent donc une appétence spontanée pour les glucides et sont, en outre, capables d'effectuer un choix qui peut subir des variations individuelles entre les différents glucides offerts. Les facteurs qui paraissent intervenir dans le mécanisme de cette appétence et de ce choix ne dépendent pas du pouvoir sucrant du glucide, mais plutôt du seuil gustatif à partir duquel l'animal est susceptible de le reconnaître. En outre, il semble aussi que le choix du glucide soit déterminé par des facteurs physiologiques intimes, puisqu'on peut constater que les glucides choisis sont ordinairement les plus physiologiquement utiles à l'animal.

CHAPITRE II

ACTION DES GLANDES ENDOCRINES SUR LA CONSOMMATION DES GLUCIDES

A. — Le pancréas.

Il est universellement admis que le pancréas endocrine exerce par les îlots de Langerhans, producteurs de l'insuline, une action primordiale dans le métabolisme des hydrates de carbone. La base de nos connaissances en ce domaine repose d'une part sur la découverte par Minkowski et von Mehring (1889) du diabète expérimental, qui survient chez le chien après pancréatectomie, ainsi que sur les recherches expérimentales de Hédon (1891) et, d'autre part, sur l'isolement de l'hormone des îlots pancréatiques, l'insuline, par Banting et Best (1922).

Le pancréas endocrine intervient principalement dans la régulation de l'équilibre glycémique et dans la mise en réserve (surtout sous la forme de glycogène musculaire) des hydrates de carbone non utilisés immédiatement par l'organisme (Britton et Corey, 1941).

Le rôle de l'insuline dans le métabolisme glucidique, abondamment étudié et analysé depuis plus de 20 ans dans tous les laboratoires du monde, m'imposait d'aborder l'étude de la régulation endocrinienne de l'appétit glucidique par des recherches sur le rôle du pancréas endocrine. Bien que certains auteurs aient déjà tenté d'élucider cet aspect du métabolisme des hydrates de carbone, il n'est pas inutile de préciser certains points encore obscurs et d'apporter une contribution, si faible soit-elle, à la solution de ce problème.

1° *Action de l'insuline sur l'appétit glucidique de l'animal normal.*

L'action physiologique caractéristique de l'insuline est de produire chez l'animal normal une diminution du taux de la glycémie.

Très rapidement après sa découverte, l'insuline fut utilisée pour tenter d'améliorer la nutrition des malades non diabétiques (Pitfield, 1923; Marriott, 1924). On la considère alors comme un stimulant de l'appétit par production d'une consommation calorique plus intense des aliments. Malgré cette utilisation thérapeutique, on ne possédait que peu de preuves de son efficacité réelle et ceci en raison même des nombreux facteurs qui interviennent dans de telles observations cliniques. Aussi, a-t-il été nécessaire de recourir à la méthode expérimentale pour étayer le bien-fondé de l'hypothèse d'une action de l'insuline sur l'appétit. Cependant, les expériences de Freyberg (1935), de Long et Bischoff (1930) sur le Lapin, n'amenèrent pas de conclusions bien nettes sur l'action de l'insuline ordinaire, à la fois sur l'appétit et sur le poids corporel des animaux étudiés. Des expériences semblables furent reprises chez le Rat, qui ressemble plus que le Lapin à l'Homme, dans ses habitudes alimentaires et dans la nature même de son tractus gastro-intestinal, et l'insuline ordinaire fut remplacée par l'insuline protamine-zinc (I. P. Z.), d'absorption plus lente et plus régulière. Dans ces conditions, Mackay, Collaway et Barnes (1940) observèrent une très forte augmentation de l'appétit global et un gain pondéral appréciable.

Plus récemment, Richter (1942) a repris une étude semblable sur le Rat mais en se limitant à l'appétit pour le glucose. Il constate que l'administration d'I. P. Z., à des doses progressives de 2 à 16 unités par jour, provoquait une très forte augmentation de la consommation du glucose, qui passait, en moyenne, de 14 gr. par jour à 31 gr. 50, donnant un pourcentage moyen d'augmentation de 115 o/o. Les variations individuelles restaient cependant très importantes, puisque les pourcentages extrêmes variaient entre 4 et 608 o/o. D'autre part, l'augmentation de la consommation du glucose semble bien élective, puisque Richter n'observe que des variations très légères dans la consommation de nourriture standard (de 10 gr. 1 à 12 gr. 1 par jour en moyenne). Ces animaux présentaient un accroissement pondéral important (de 281 gr. à 369 gr.) durant le traitement insulinique.

Au cours de ces expériences, Richter constata également que 2 ou 3 jours après l'arrêt des injections d'I. P. Z., la consommation du glucose tombait presque à zéro et peu à peu remontait à un taux nettement supérieur au taux normal, antérieur à l'insuline.

Quand je pus avoir connaissance de ces travaux, j'avais déjà réalisé la plupart des expériences que je vais rapporter sur le Rat et la Souris et certains de mes résultats avaient été consignés dans des notes préliminaires (1944). Mes recherches ont porté sur l'action de l'insuline sur la consommation du glucose, du saccharose, du maltose, du lactose, offerts simultanément ou séparément à l'animal, de façon à déterminer les modifications à la fois quantitatives et qualitatives de l'appétit.

J'ai utilisé soit l'insuline ordinaire (20 unités par cm^3), soit l'insuline protamine-zinc (40 unités par cm^3).

a) *Action de l'insuline sur la consommation d'un glucide.* — Les Souris, préalablement testées pour le glucide étudié, reçurent en 12 injections, espacées sur 16 jours, un total de 82 unités cliniques d'insuline ordinaire. Trois glucides ont été ainsi étudiés : le glucose, le saccharose, le maltose. Le tableau VI donne les résultats d'ensemble de ces expériences.

L'insuline provoque l'augmentation de la consommation des trois glu-

Tableau VI

	Consommation de glucide					Consommation de nourriture					Consommation d'eau			
	avant 23 jours	pendant et après			o/o maxima de variations	avant 23 jours	pendant et après			o/o maxima de variations	avant 23 jours	pendant et après		
		1-10	11-20	21-30			1-10	11-20	21-30			1-10	11-20	21-30
I. — *Glucose.*														
XXVI. 25 gr. 5. ♂. .	6,81	8,06	7,37	7,02	+ 18,6	4,22	3,30	3,63	3,90	— 27,8	0,76	0,15	0,15	0,26
XXVII. 20 gr. ♂ . .	3,53	3,55	4,38	3,68	+ 24,1	3,22	3,65	4,10	3,08	+ 27,3	0,48	0,22	0,18	0,25
II. — *Saccharose.*														
XXVIII. 21 gr. 5. ♂ .	3,82	5,18	6,91	9,37	+ 145,3	3,54	4,15	4,12	3,75	+ 17,2	0,38	0,25	0,18	0,17
XXIX. 25 gr. ♂ . .	10,57	13,82	15,94	15,81	+ 50,8	2,93	3,17	3,22	3,42	+ 16,7	0,13	0,13	0,12	0,12
III. — *Maltose.*														
XXX. 18 gr. ♂. . .	5,32	6,22	4,11	4,26	+ 16,9	2,46	2,67	2,90	3,00	+ 21,9	0,34	0,18	0,22	0,20
XXI. 18 gr. ♂. . .	1,99	3,10	1,63	2,05	+ 55,7	2,19	2,00	2,10	2,85	+ 30,1	0,36	0,28	0,18	0,22

cides étudiés, mais cependant il existe des différences assez importantes dans le comportement des animaux pour chaque glucide. Je n'ai obtenu pour le glucose que des augmentations relativement modérées, mais cela n'est pas pour surprendre quand on connaît les différences individuelles observées chez les animaux. Ces augmentations (18,6 o/o et 24,1 o/o) sont plus faciles à analyser sur le graphique (fig. 1), qui représente jour par jour la marche de l'expérience pour l'animal XXVII.

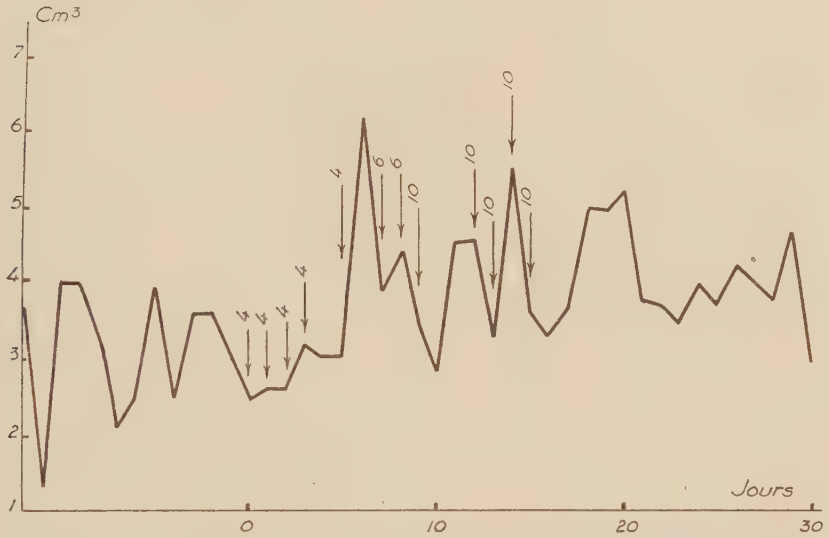


Fig. 1. — Action de l'insuline sur la consommation du glucose.

L'augmentation n'apparaît pas immédiatement, mais seulement le 6e jour, après la 5e injection de 4 unités d'insuline. Elle se poursuit jusqu'à la fin du traitement et à la suite de l'arrêt de l'insuline, on peut noter une diminution de consommation de 3 jours, suivie aussitôt d'une reprise de quelques jours et enfin d'une stabilisation de l'appétit à un taux légèrement supérieur au taux initial antérieur à l'insuline. Cette courbe est donc en tous points comparable à celle de Richter. La consommation de nourriture standard est soit augmentée, soit abaissée. La consommation d'eau diminue nettement. Enfin, les animaux demeurent en bonne santé apparente et l'étude de leur poids corporel ne montre que des fluctuations peu importantes, de l'ordre de 1 gr., entre le poids initial et le poids terminal. Je n'observe donc pas l'augmentation pondérale, signalée par Richter et je crois pouvoir attribuer cette différence au fait que j'ai administré aux animaux des doses d'insuline comparativement beaucoup plus importantes, en moyenne 7 à 8 fois supérieures aux doses utilisées par cet auteur.

Le graphique de l'animal XXVIII (fig. 2) permet de mettre en évidence une action beaucoup plus marquée de l'insuline sur la consommation de

saccharose. L'action commence à se manifester le 4e jour, après 4 injections de 4 unités. L'augmentation va continuer jusqu'à la fin du traitement, mais après la cessation de l'insuline, on ne peut remarquer d'abaissement

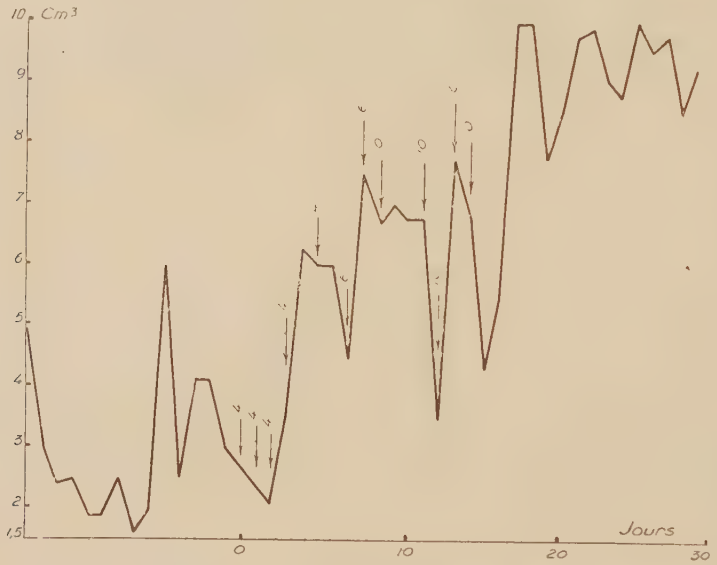


Fig. 2. — Action de l'insuline sur la consommation du saccharose.

momentané de l'appétit, comme dans le cas du glucose : la consommation continue d'augmenter et au 30e jour de l'expérience, elle se maintient à un niveau très élevé, représentant deux fois et demi la consommation initiale.

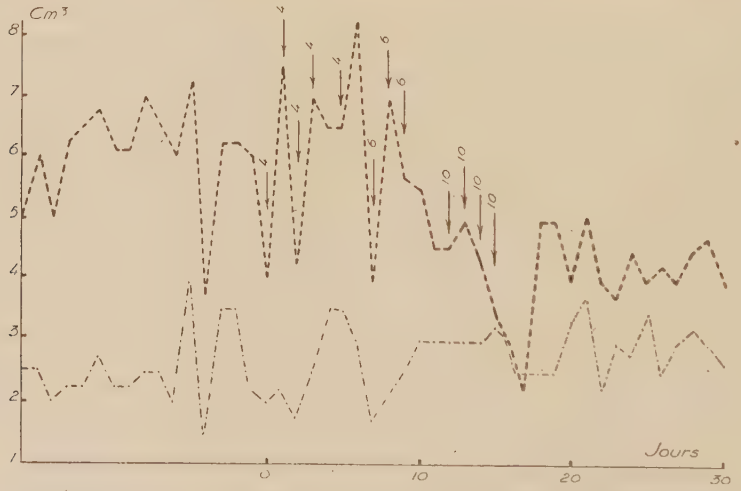


Fig. 3. — Action de l'insuline sur la consommation du maltose.

La consommation de nourriture est légèrement augmentée (16 o/o environ), la consommation hydrique très légèrement abaissée. Les fluctuations pondérales sont insignifiantes et plutôt dans le sens d'une légère augmentation.

Les animaux consommant du maltose donnent des résultats un peu différents. Le graphique indique le cours de l'expérience chez l'animal XXX (fig. 3).

Au début des injections d'insuline, on observe une augmentation de la consommation du maltose, qui subsiste pendant les dix premiers jours de l'expérience. A partir du 11e jour, et jusqu'à la fin de l'administration d'insuline, il survient une diminution progressive du taux de consommation, atteignant un niveau qui représente sensiblement le tiers de la consommation normale. Dès l'arrêt de l'insuline, le maltose est de nouveau consommé en quantité plus forte mais à un taux plus bas que le taux normal initial (— 24,8 o/o) et qui se maintient constant. Pendant cette expérience, la consommation de nourriture augmente légèrement mais progressivement et, après l'arrêt de l'insuline, se maintient à un taux supérieur de 21,9 o/o au taux initial. La consommation hydrique est légèrement diminuée. Le poids corporel de l'animal ne subit pratiquement pas de variations.

En résumé, les expériences montrent que l'insuline provoque avec certaines variations l'augmentation de la consommation du glucide offert, que ce soit le glucose, le saccharose, ou le maltose.

b) *Action de l'insuline sur la consommation de deux glucides offerts simultanément.* — Dans ces expériences, les animaux eurent à leur disposition deux glucides différents, soit glucose et saccharose, soit glucose et maltose, soit saccharose et maltose, soit maltose et lactose. Les souris reçurent 52 unités d'insuline ordinaire en 7 injections réparties sur 11 jours.

Les résultats numériques sont consignés dans le tableau VII.

L'insuline provoque globalement une augmentation plus ou moins importante de la consommation des deux glucides offerts, sauf celle du lactose qui est très nettement abaissée.

Dans ces expériences, il est également nécessaire d'étudier chaque série grâce au graphique donnant au jour le jour la consommation des animaux.

Dans la première expérience, choix de glucose et de saccharose, l'animal XXIII (fig. 4) donne une assez bonne représentation des phénomènes : après quelques jours de latence, on note une augmentation très marquée de consommation du glucose, à partir du 5e jour, le saccharose restant à son taux initial. Au 10e jour, en même temps que diminue la prise de glucose, il se produit une brusque augmentation de consommation du saccharose. Le 13e jour, le glucose est de nouveau fortement consommé et vers le 16e jour, on note une diminution de consommation des deux glucides. Le glucose demeure ensuite à un taux sensiblement égal au taux initial tandis que le saccharose subit une nouvelle augmentation de consommation, qui subsiste un certain temps et se stabilise à un niveau légèrement supérieur au niveau initial. D'ailleurs chez l'animal XXII, entre le 30e et le 40e jour, alors que la consommation de glucose est retombée à son taux initial, la consommation de saccharose continue à s'élever et se maintient élevée un certain temps. La consommation de nourriture standard ne subit que des augmentations peu importantes (17,7 o/o et 2,7 o/o). La consommation hydrique ne varie que

TABLEAU VII

Action de l'insuline sur la consommation simultanée de deux glucides.

		Avant (17 jours)	Pendant et après 1-10	11-20	21-30	31-40	o/o maxima de variations
1° *Glucose et Saccharose.*							
XXII. 22 gr.	Saccharose	1,39	3,58	4,37	4,24	1,18	+ 214,3
	Glucose	2,79	4,02	3,87	5,24	8,73	+ 212,9
	Nourriture	3,88	3,47	4,05	4,57	4,07	+ 17,7
	H^2O	0,06	0,12	0,35	0,21	0,22	
XXIII. 18 gr.	Glucose	0,66	2,17	2,74	0,75	0,53	+ 315,1
	Saccharose	1,52	1,08	2,58	1,14	1,59	+ 69,7
	Nourriture	2,82	2,60	2,70	2,77	2,90	+ 2,7
	H^2O	0,08	0,12	0,18	0,21	0,25	
2° *Glucose et Maltose.*							
V. 23 gr. 75.	Glucose	12,76	11,40	14,07	9,80		+ 10,2
	Maltose	3,65	2,37	4,32	5,10		+ 39,3
	Nourriture	5,30	3,80	3,22	4,72		+ 64,6
	H^2O	0,23	0,15	0,18	0,20		
XI. 24 gr.	Glucose	4,41	4,52	4,85	3,38		+ 10,0
	Maltose	9,56	8,39	11,27	18,21		+ 90,4
	Nourriture	4,57	3,72	4,62	4,67		
	H^2O	0,05	0,07	0,19	0,18		
3° *Saccharose et Maltose.*							
XVII. 22 gr.	Saccharose	3,51	2,42	2,13	4,85		+ 38,1
	Maltose	10,84	9	14,32	20,40		+ 80,7
	Nourriture	4,48	4,87	4,20	3,32		+ 8,7
	H^2O	0,21	0,17	0,25	0,22		
XXI. 20 gr. 5.	Saccharose	4,48	1,96	6,55	6,82		+ 52,2
	Maltose	0,60	0,21	0,20	1,15		+ 91,6
	Nourriture	4,05	4,82	3,75	3,25		+ 10,0
	H^2O	0,07	0,13	0,12	0,10		
4° *Maltose et Lactose.*							
XXVI. 24 gr.	Maltose	0,51	0,38	0,91	2,37		+ 364,7
	Lactose	0,60	0,42	0,31	0,58		— 93,5
	Nourriture	3,19	2,95	3	2,75		— 16,0
	H^2O	0,62	0,12	0,15	0,12		
XXV. 22 gr.	Maltose	1,18	0,72	1,38	3,21		+ 172,0
	Lactose	0,29	0,27	0,18	0,22		— 61,1
	Nourriture	4,22	3,70	3,92	4		— 14,0
	H^2O	0,11	0,13	0,09	0,10		

légèrement. Au cours de l'expérience, le poids des animaux varie légèrement, et diminue d'environ 2 gr.

Dans cette expérience, il est intéressant de constater que les animaux

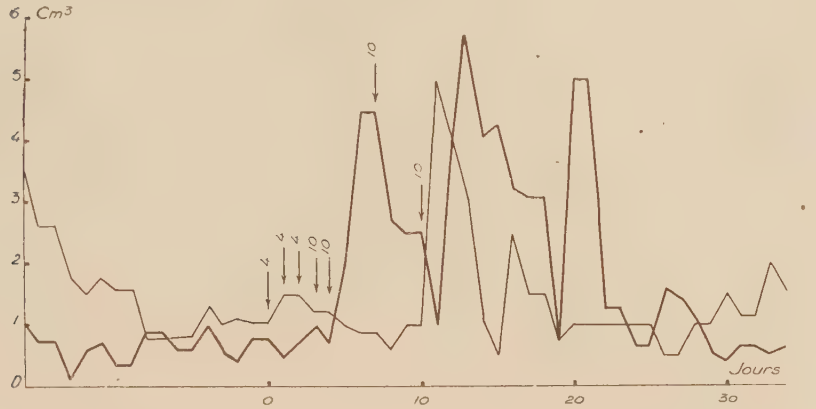


Fig. 4. — Choix de glucose et de saccharose (insuline)

établissent un choix entre les deux glucides qui leur sont offerts : le premier choisi est le glucose, puis à son tour, le saccharose est préféré. C'est cependant le saccharose qui demeure en fin de compte le glucide choisi.

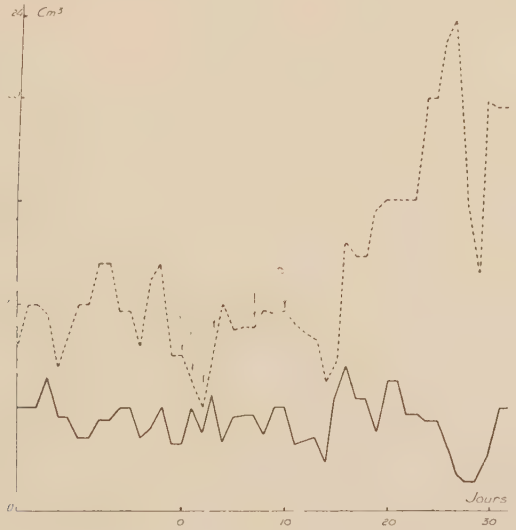


Fig. 5. — Choix de glucose et de maltose (insuline).

Dans la deuxième expérience, choix de glucose et de maltose, nous constatons que c'est le maltose qui subit l'augmentation de consommation la plus importante. Le graphique de la souris XI (fig. 5) permet de suivre

l'évolution de l'expérience : pendant le début de l'administration de l'insuline, la consommation de glucose augmente assez légèrement (+ 10 o/o) cependant que jusqu'au 10e jour la consommation de maltose diminue un peu (— 14 o/o). Au 15e jour de l'expérience, la consommation de maltose augmente rapidement et progressivement, atteignant un pourcentage d'augmentation de 90 o/o entre le 20e et le 30e jour. A cette période, la consommation du glucose est redescendue à un taux inférieur au taux initial et s'y maintient. La nourriture standard subit une augmentation assez variable tandis que la consommation hydrique n'est pratiquement pas changée. Le poids corporel varie dans des limites peu étendues au cours de l'expérience et à la fin, on note une très légère perte de poids.

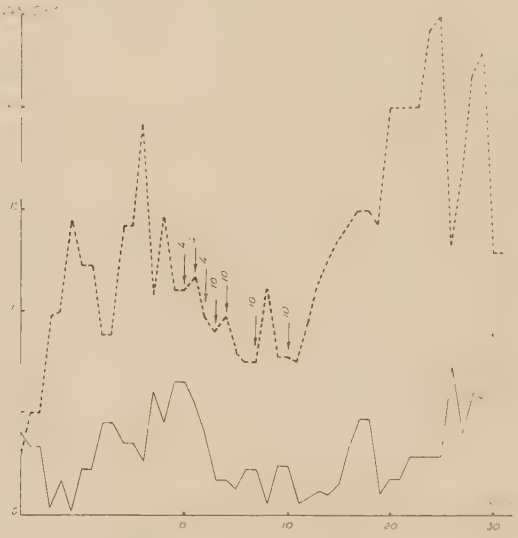


Fig. 6. — Choix de saccharose et de maltose (insuline).

Cette expérience montre de nouveau le fait que je signalais précédemment : le glucose est le glucide qui subit d'abord l'augmentation de consommation, puis c'est le maltose qui est nettement préféré.

La courbe de l'animal XVII (fig. 6) représente la troisième expérience : choix de saccharose et de maltose. La première période de dix jours pendant laquelle est administrée l'insuline, est marquée par une diminution de consommation des deux glucides. Ce n'est que vers le 12e jour, c'est-à-dire à l'arrêt des injections d'insuline, que débutent les augmentations pour le maltose et le saccharose. Elles vont de pair et se maintiennent au delà du 30e jour de l'expérience, mais l'augmentation du saccharose est bien moins importante que celle du maltose (40 à 50 o/o au lieu de 80 à 90 o/o). La nourriture standard subit une augmentation de consommation pendant la première décade, puis redescend et se stabilise à un taux inférieur au taux initial. La consommation hydrique demeure pratiquement inchangée. Le

poids des animaux subit une très légère diminution au cours de l'expérience. Le fait caractéristique de cette expérience est donc l'action retardée de l'insuline sur la consommation du maltose et du saccharose.

La quatrième expérience repose sur le choix entre le maltose et le lactose. La courbe de l'animal XXIV (fig. 7) montre que l'administration d'insuline ne détermine au début aucune augmentation de la consommation de l'un ou l'autre glucide. Au contraire, il se produit une légère diminution, pendant laquelle l'animal perd un peu de poids. Puis vers le 16e jour, la consommation de maltose commence à augmenter progressivement et vers le 30e jour, semble se maintenir à un taux assez élevé, représentant une augmentation de 300 o/o sur le taux initial. La consommation de lactose reprend à peu de choses près son niveau initial. La consommation de nourriture standard est légèrement diminuée (— 15 o/o en moyenne). La consommation hydrique ne varie que légèrement.

Dans ce cas, l'insuline ne détermine donc pas d'augmentation de consom-

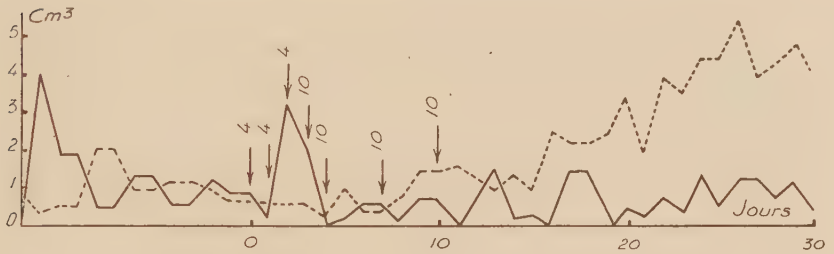


Fig. 7. — Choix de maltose et de lactose (insuline).

mation du lactose et provoque une augmentation retardée et lente, mais importante, de la consommation de maltose.

En résumé, dans ces expériences de choix entre deux glucides, l'insuline provoque donc, avec certaines modalités particulières aux glucides étudiés, une augmentation de leur consommation, sauf en ce qui concerne le lactose dont l'appétit ne semble subir aucune modification positive.

c) *Action de l'insuline sur la consommation des quatre glucides offerts simultanément.* — Dans cette expérience, les animaux avaient la possibilité de choisir entre les 4 glucides étudiés. Ils reçurent 92 unités d'insuline ordinaire en 18 injections réparties sur 22 jours. Les résultats en sont consignés dans le tableau VIII.

Le fait saillant est que certains glucides sont consommés en plus grande quantité tandis que d'autres sont moins absorbés, les divergences relevées semblant surtout avoir pour cause des différences individuelles entre animaux. Les courbes représentatives sont ainsi un peu plus délicates à interpréter. La courbe de l'animal XVII (fig. 8) montre cependant que dès le début de l'insuline, il se produit une augmentation brutale de consommation du saccharose (+ 67,6 o/o) qui peu à peu va s'atténuer et au 30e jour atteindra même un niveau légèrement inférieur au taux initial. La consommation du glucose chez cet animal se montre dans l'ensemble diminuée,

TABLEAU VIII

Action de l'insuline sur la consommation simultanée de quatre glucides.

	Avant (32 jours)	Pendant et après			o/o maximum de variations
		1-10	11 20	21-30	
XVII. Glucose	2,14	1,80	1,87	1,45	— 47,5
Saccharose	3,92	6,57	4,94	3,37	+ 67,6
Maltose	4,29	0,28	0,52	1,32	— 1.432,1
Lactose	1,28	0,30	0,10	0,40	— 1.190
Nourriture	5,25	5,82	5,80	4,56	+ 10,8
H^2O	0,42	0,18	0,10	0,15	
XIX. Glucose	1,15	1,05	1,62	2,87	+ 149,5
Saccharose	2,21	1,50	1,43	1,50	— 54,5
Maltose	0,17	0,26	0,29	0,70	+ 311,7
Lactose	0,31	0,34	0,15	0,18	— 106,6
Nourriture	3,53	3,90	4	3,78	+ 13,3
H^2O	0,17	0,13	0,15	0,09	

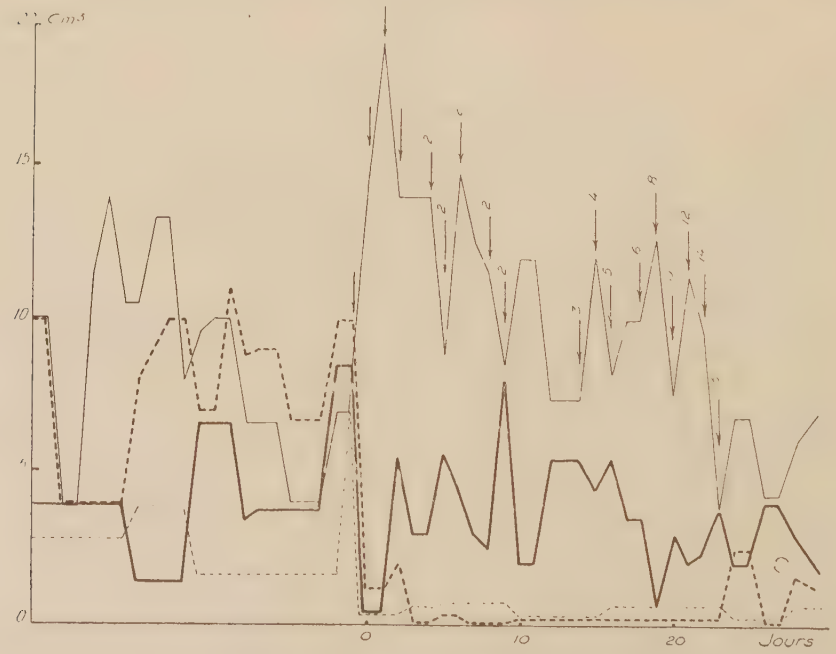


Fig. 8. — Choix simultané de quatre glucides (insuline).

ainsi que les consommations du lactose et du maltose. La nourriture subit au début une légère augmentation de consommation (+ 10,8 o/o). Pour l'animal XIX, le glucose et le maltose subissent une augmentation, cependant que le saccharose et le lactose sont diminués. La nourriture est légèrement augmentée (+ 13,3 o/o).

Les animaux perdent un peu de poids à la fin de l'expérience.

Je crois que les modifications observées à la fin de cette expérience sont en partie provoquées par des doses trop importantes d'insuline. Pendant un certain temps, les animaux réagissent bien à l'insuline à la façon des animaux des expériences précédentes. Mais quand les quantités d'insuline

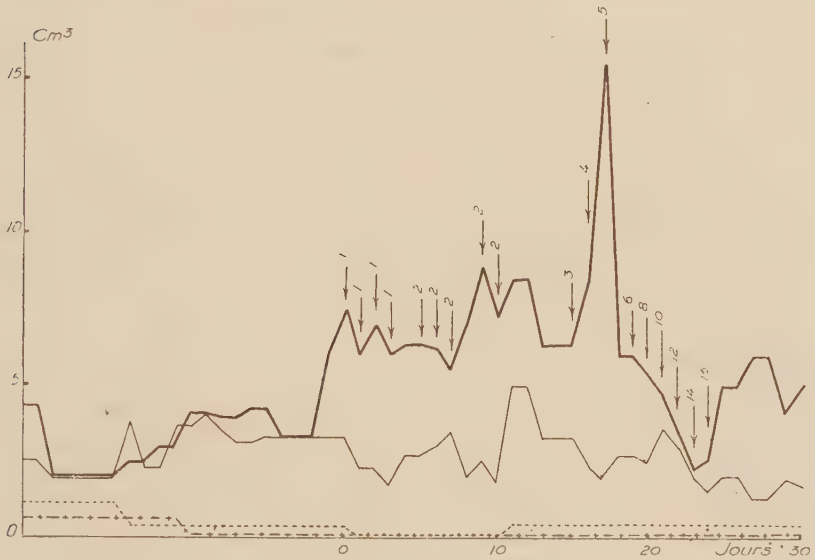


Fig. 9. — Choix de glucides et de substances non glucidiques à saveur sucrée (insuline).

deviennent plus fortes (12, 14 et 16 unités par jour), les animaux présentent des perturbations physiologiques sans doute trop importantes (bien qu'aucun trouble extérieur ne se soit manifesté) pour qu'une régulation normale puisse intervenir.

Les expériences, malgré leurs imperfections, montrent cependant que selon leurs préférences individuelles, les animaux choisissent un des trois glucides : glucose, saccharose ou maltose, ou plusieurs à la fois, mais que jamais ils ne choisissent le lactose.

d) J'ai terminé cette série d'expériences sur l'action de l'insuline sur l'appétit glucidique, en offrant aux animaux à la fois des solutions de glucides (glucose et saccharose) et des solutions de substances non glucidiques, à saveur sucrée (solution de saccharine 1/2.000 et solution de glycérine à 1/10). Comme l'indique le tableau IX, les animaux sous l'action de l'insu-

line consomment davantage de glucose mais la consommation des solutions non glucidiques ne subit pas de variation, si ce n'est une très légère diminution. La courbe de l'animal V (fig. 9) montre une augmentation importante de la consommation du glucose (+ 95,6 o/o) qui survient du 8e au 20e jour, après une courte phase de latence. La consommation de saccharose est alors un peu abaissée. Puis au 20e jour, au moment où commencent les doses assez élevées d'insuline, on voit réapparaître le même phénomène que j'ai signalé dans l'expérience précédente, à savoir : une diminution de la consommation glucidique générale.

TABLEAU IX

Choix de glucides et de solutions à saveur sucrée.

	Avant (33 jours)	Pendant et après			o/o maximum de variations
		1-10	11-20	21-30	
V. Glucose	3,95	6,65	7,75	4,38	+ 95,6
Saccharose	3,31	2,47	3,21	2,09	— 58,3
Saccharine	0,23	0,16	0,11	0,10	
Glycérine	0,25	0,12	0,08	0,09	
Nourriture	4,63	4,30	4,17	3,53	— 31,1
H^2O	0,28	0,16	0,12		
VI. Glucose	4,18	5,10	5,63	5,60	+ 34,6
Saccharose	1,97	1,60	1,29	1,16	— 78,4
Saccharine	0,40	0,18	0,12	0,15	
Glycérine.	0,51	0,21	0,19	0,20	
Nourriture	4,93	4,22	5,40	4,56	— 9,5
H^2O	0,25	0,16	0,09	0,12	

A cette période terminale, il est également à noter que l'appétit général qui se maintenait à peu près inchangé diminue à son tour, comme l'appétit glucidique. La consommation de solutions de saccharine et de glycérine diminue légèrement au cours de l'expérience, mais de la même façon que la consommation hydrique.

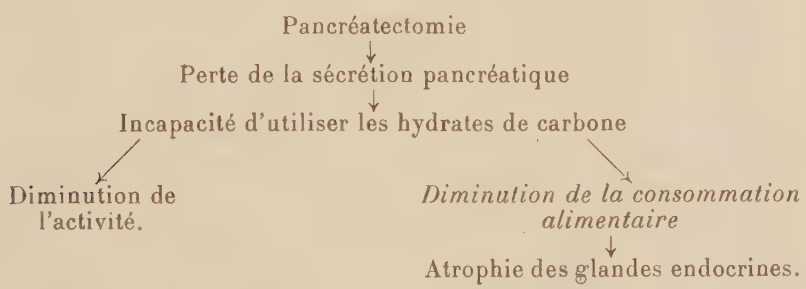
Le point intéressant de cette expérience consiste en ce qu'elle nous montre que les animaux, sous l'action de l'insuline, subissent une appétence particulière pour les substances glucidiques vraies et non pas pour toutes les substances qui présentent une saveur sucrée. Cette discrimination du goût de l'animal, déjà très nette à l'état normal, comme je l'ai signalé dans le chapitre sur l'appétit normal, subsiste inchangée sous l'influence de l'insuline.

2° *Action de la pancréatectomie sur l'appétit glucidique.*

Les troubles, provoqués expérimentalement chez l'animal par ablation du pancréas, constituent un syndrome particulier qui est le diabète expérimental. Les principaux éléments en sont : l'hyperglycémie, très précoce, et la glycosurie, associée à la polyurie et la polydipsie. La polyphagie, l'amaigrissement et la cachexie progressive sont de règle chez les animaux pancréatoprives. Les désordres humoraux se compliquent en plus d'hyperazoturie, d'hyperazotémie, d'hyperacétonémie et d'acétonurie. Enfin, les réserves glycogéniques du foie et des muscles disparaissent presque complètement, disparition suivie de la fonte progressive des dépôts lipidiques et des réserves protidiques de l'animal. Même abondamment nourri, celui-ci maigrit très rapidement et meurt cachectique. A tous ces troubles, s'ajoutent l'hyperlipémie et la surcharge graisseuse du foie, constituant le tableau de « Fett-Wanderung » de Geelmuyden. Le métabolisme de base est élevé (+ 30 o/o) et le quotient respiratoire atteint souvent des valeurs basses, jusqu'à 0,65.

Dans le tableau de ce diabète expérimental, il existe déjà des éléments qui se rapportent assez directement au mécanisme de l'appétit : la polydipsie et la polyphagie font, en effet, partie du syndrome clinique, autant en pathologie humaine qu'en expérimentation. Mes expériences ont essayé de mettre en évidence le rôle que peut jouer l'ablation du pancréas sur la consommation des glucides.

Certains auteurs ont déjà étudié les répercussions de la pancréatectomie totale et sub-totale sur l'appétit général des animaux. Richter et Schmidt (1939) constatèrent ainsi que les rats, après l'ablation sub-totale du pancréas par une technique inspirée de celle de Shapiro et Pincus (1936), consommaient moins de nourriture et devenaient beaucoup moins actifs. Les auteurs attribuaient la perte de l'activité et de l'appétit à la réduction de la capacité d'utilisation des hydrates de carbone. Les rats, étant incapables d'utiliser la quantité normale d'hydrates de carbone, réduisent leur consommation alimentaire à un taux inférieur. Le schéma suivant était ainsi proposé pour expliquer les résultats expérimentaux :



Ultérieurement, Richter et Schmidt (1941) montrèrent que des rats pancréatectomisés, maintenus à un régime standard, présentaient tous les signes du diabète (polydipsie, *polyphagie*, perte de poids, hyperglycémie).

En contradiction avec leurs premières expériences, les auteurs ne retrouvaient plus la diminution de consommation alimentaire, mais une très nette polyphagie. Ces symptômes disparaissaient si les animaux pouvaient librement choisir, parmi un assortiment varié, les aliments qui leur convenaient : les rats choisissaient alors de fortes quantités de graisses (56 o/o), de petites quantités d'hydrates de carbone (19 o/o) et de grosses quantités de levure (quantité doublée). La consommation des protéines augmentait chez certains rats et diminuait chez d'autres. Quand les animaux étaient remis au régime standard, tous les signes du diabète réapparaissaient. Richter, Schmidt et Malone (1945) complétèrent ces études en montrant de nouveau que les rats, après pancréatectomie sub-totale, diminuaient considérablement leur consommation d'hydrates de carbone. L'augmentation de la consommation alimentaire se produit aux dépens d'aliments autres que les hydrates de carbone.

Malgré l'intérêt de ces expériences, certaines critiques peuvent être formulées. Tout d'abord, comme l'indiquent les auteurs eux-mêmes, la pancréatectomie chez le rat est très difficile en raison de l'étendue du pancréas, et, presque toujours, ne peut être que sub-totale. Malgré l'habileté opératoire déployée, il subsiste presque constamment quelques îlots de Langerhans. Le deuxième point critiquable est le fait que la pancréatectomie enlève non seulement le tissu insulaire, mais aussi le tissu pancréatique à sécrétion externe. De ce fait, les animaux ainsi opérés présentent obligatoirement des troubles digestifs importants, dus à la perte de la sécrétion pancréatique externe, qui portent spécialement sur la digestion des protéines et des graisses. Il devient fort délicat dans ces conditions d'apprécier exactement ce qui revient en propre à la suppression de la fonction langerhansienne du pancréas.

C'est pour essayer d'éviter ces inconvénients que j'ai eu recours dans mes expériences sur le pancréas à une technique de pancréatectomie insulaire chimique par l'*alloxane*. Les premières expériences de Dunn et Mac Letchie (1943) montrèrent que l'alloxane était capable de produire chez le rat (et le lapin) un syndrome en tous points comparable au diabète par pancréatectomie. Leurs études histologiques montrèrent également que l'alloxane produisait des lésions électives des îlots de Langerhans, atteignant particulièrement les cellules β et provoquant assez rapidement une nécrose plus ou moins complète du tissu insulaire. Dans leur étude détaillée de l'action de l'alloxane, Dunn et ses collaborateurs notent déjà des modifications importantes de l'appétit : chez presque tous les rats, ils constatent une augmentation de la consommation de la nourriture et parfois de la polydipsie. Certains rats sont décrits comme mangeant quatre fois environ la quantité normale de nourriture. Cependant aucune étude quantitative et qualitative précise n'était faite de l'action de l'alloxane sur la consommation alimentaire.

J'ai réalisé une série d'expériences destinées à montrer l'influence que peut jouer la destruction du tissu insulaire sur la consommation des glucides par le rat. J'ai traité les animaux par des injections intramusculaires de solution d'alloxane à 2 o/o à des doses variables et j'ai étudié les modifications de la consommation de solution de glucose à 10 o/o ainsi produite,

les animaux gardant toujours à leur disposition de l'eau et de la nourriture ordinaire à volonté. J'ai réuni mes résultats dans le tableau X.

TABLEAU X

Consommation de glucose des rats traités par l'alloxane.

Périodes (jours)	Rat n° 174		Rat n° 411		Rat n° 410	
	Quantité de glucose consommée en cm³ sol. 10 o/o	Quantité alloxane injectée (gr.)	Quantité glucose consommée (sol. 10 o/o en cm³)	Quantité alloxane reçue (gr.)	Quantité glucose consommée (cm³ en sol. 10 o/o)	Quantité alloxane reçue (gr.)
Avant	150,7	—	102,7	—	112,0	—
Pendant et après 1-5	148,4	0,04	46,4	0,02	39,4	0,02
6-10	125,4	0,03	87,2	0,04	72,6	0,04
11-15	106,4	0,04	75,6	0,02	36,2	0,02
16-20	131,0	0,06	126,8	0,04		
21-25	118,6	0,06	154,2			
26-30	144,6	0,02	124,8			
31-35	77,6	0,16	106,5			
36-40	89,2	0,16				
41-45	140,6					
46-50	142,8	0,04				
51-55	90,4					
56-60	70,6					
61-63	73,7					

Avant	Rat n° 173		Rat n° 176		Rat n° 177	
	114,7	—	111,4	—	64,7	—
Pendant 1-5	144,6	0,04	145,8	0,04	77,8	0,04
6-10	77,6	0,03	109,6	0,03	51,4	0,03

Je diviserai en deux séries les animaux traités par l'alloxane : dans la première série, j'ai obtenu une survie assez courte (10 jours), dans la seconde les animaux vécurent de 1 à 2 mois.

L'alloxane se révèle, en effet, assez fortement toxique pour le rat et la dose de 0 g. 06 administrée en 1 fois amène presque toujours la mort en 24 à 48 heures. J'ai donc été contraint d'utiliser des doses plus faibles, espacées :

— Chez les rats 173, 176 et 177, l'administration de 0 g. 07 en trois injections (300 mg/kg. environ) (0,02 le 1er jour, 0,02 le 6e jour, et 0,03 le 8e jour), bien supportée au début, amène la mort des trois animaux au 10e jour.

La consommation de glucose, d'abord nettement augmentée pendant les 7 premiers jours, diminue brutalement lors de la 3e injection, jusqu'à la mort.

— Le rat 410 reçut un total de 0 g. 08 d'alloxane (500 mg./kg. environ) administrée de façon différente : les 2 premiers jours 0,01, à partir du 8e jour, 0,01 par jour pendant 4 jours et le 13e jour 0,02. Le graphique (fig. 10) indique l'action de l'alloxane sur la consommation du glucose : dès les premières injections d'alloxane, la consommation du glucose tombe rapidement et atteint au 4e jour le taux très bas de 10 cm³ par jour. Puis il se produit une reprise de la consommation, qui atteint de nouveau 95 cm³

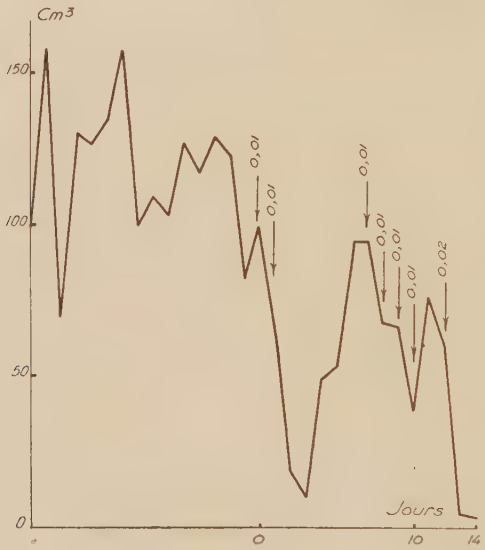


Fig. 10. — Action précoce de l'alloxane sur la consommation du glucose.

par jour. Les nouvelles injections d'alloxane provoquent une nouvelle diminution de la consommation, moins brutale que la première chute. L'animal meurt le 15e jour, après 2 jours de consommation très basse, 5 et 4 cm³ par jour.

Beaucoup plus intéressantes sont les expériences où les animaux ont pu survivre une assez longue période.

Le rat 411 (fig. 11) reçut un total de 0 g. 12 d'alloxane (800 mg./kg. environ), réparti de la façon suivante : les deux premiers jours 0,01 — à partir du 8e jour : 0,01 pendant 4 jours, le 13e jour : 0,02, le 19e et 20e jour : 0,02. La courbe de consommation de glucose est très intéressante à analyser : les premières injections provoquent une chute très importante de la consommation qui atteint 8 cm³ par jour (réaction semblable à celle du rat 410). La consommation remonte en 2 jours à 102 cm³ par jour et l'administration d'une nouvelle série d'alloxane provoque des oscillations de la

consommation, avec légère diminution, jusqu'au 16e jour. A partir de cette période, il se produit une brusque augmentation de la consommation du glucose qui atteint 130 cm³ par jour, au moment où sont faites les deux dernières injections de 0,02 d'alloxane. La consommation cependant continue à augmenter et atteint 167 cm³ au 22e jour de l'expérience, ayant très fortement dépassé la consommation normale de l'animal avant l'expérience (102 cm³ 7). Cette consommation se maintient élevée avec des oscillations jusqu'au 34e jour. L'animal meurt le 35e jour.

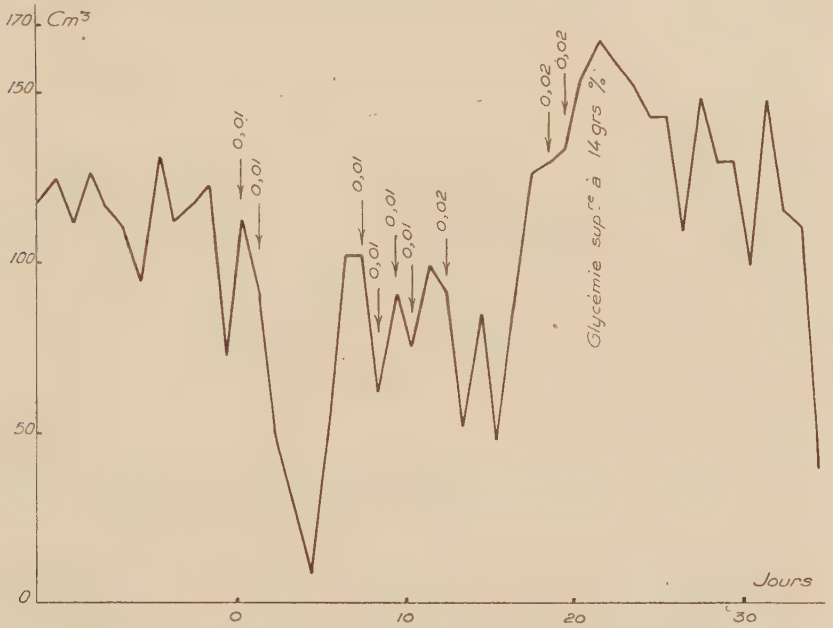


Fig. 11. — Action prolongée de doses moyennes d'alloxane sur la consommation du glucose.

Le dosage de la glycémie, pratiqué le jour de la consommation maxima, donna une valeur supérieure à 14 g. o/oo. Le 30e jour, la glycémie était de 9 g. 70 o/oo.

Au cours de l'expérience, l'animal présenta un amaigrissement considérable ; il avait un poil maladif ; sa robe devint lâche, ses yeux creux et jaunâtres et la palpation montrait la fonte quasi totale des tissus adipeux et musculaires. Le poids passa de 153 g. à 82 g. au moment de la mort.

Le rat 174 reçut des doses beaucoup plus importantes d'alloxane : 0 g. 51 au total (2150 mg./kg. environ) réparties de la façon indiquée sur le graphique (fig. 12).

Les premières injections déterminent une diminution progressive et nette de la consommation. Le taux tombe à 75 cm³ par jour au 15e jour, puis, malgré la continuation de l'alloxane, le taux remonte et oscille entre 100

et 165 cm³ par jour. Au 30e jour de l'expérience et à la suite de l'injection répétée de 0 g. 04 d'alloxane, il se produit une chute rapide de la consommation qui tombe à 28 cm³. L'alloxane est continuée à doses assez fortes (0,04 par jour pendant 6 jours) et malgré cela, progressivement, la consommation remonte, atteint et même dépasse la consommation normale (170 cm³ par jour au 45e jour). A partir du 50e jour, on constate une diminution lente de la consommation qui retombe à un taux moyen de 70-73 cm³ par jour. L'animal est sacrifié le 64e jour.

La glycémie, dosée au 45e jour, était de 3 g. 71 o/oo et au 58e jour, de 3 g. 86 o/oo.

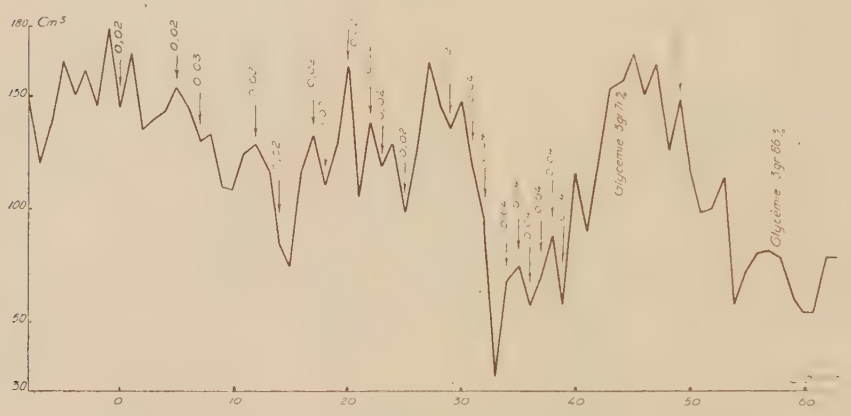


Fig. 12. — Action prolongée de doses très fortes d'alloxane sur la consommation du glucose.

Il se produisit un amaigrissement considérable de l'animal qui passa de 240 g. à 155 g. à la fin de l'expérience.

Dans toutes ces expériences, l'activité de l'animal était considérablement diminuée. La consommation de nourriture standard diminuait au cours de l'expérience et dans les derniers jours les rats consommaient presque exclusivement le glucose. La consommation d'eau reste dans les limites sensiblement normales.

L'examen histologique du pancréas des animaux 410, 411 et 174, montra la destruction complète des îlots de Langerhans.

* * *

L'alloxane provoque une destruction élective du tissu insulaire du pancréas et respecte par contre le tissu acineux du pancréas digestif. Il doit donc se produire d'abord une diminution, puis une disparition de la sécrétion insulinique. Dans ces conditions, l'appétit glucidique des animaux subit des modifications. Mes résultats montrent qu'après une chute de l'appétit pour le glucose, au début de l'action de l'alloxane, la consommation glucidique revient au taux normal et même le dépasse nettement. Loin

de donner une action physiologique inverse de celle de l'insuline, l'alloxane est susceptible de provoquer une augmentation de l'appétit pour les hydrates de carbone. A la fin des expériences, au bout de plus d'un mois, les animaux arrivent même à prendre une alimentation hydro-carbonée presque exclusive, malgré leur forte hyperglycémie et leur glycosurie permanente.

Mes résultats ne sont donc pas en accord avec les expériences de Richter et Schmidt, bien que l'examen attentif de certaines de leurs courbes de la consommation du glucose des rats pancréatectomisés montre dans les 20 à 30 jours après l'opération une augmentation assez nette de la consommation (avec de fortes oscillations). La chute définitive de la consommation hydrocarbonée n'est manifeste que vers le 30-35e jour après la pancréatectomie. Il semble donc que leurs chiffres moyens calculés sur les 20 jours avant l'opération et les derniers 20 jours après l'opération ne représentent que partiellement la marche exacte de l'expérience.

En tout cas, le schéma explicatif de ces auteurs sur la relation entre la pancréatectomie et la réduction de l'appétit, qui faisait découler directement la réduction alimentaire de l'incapacité d'utiliser les hydrates de carbone, doit être en partie modifié. Dans le mécanisme même qui détermine l'appétit pour le glucose, il ne semble pas qu'il y ait une relation directe entre cette incapacité d'utilisation et la consommation du glucose. J'essayerai dans la deuxième partie de ce travail de montrer comment peut s'expliquer cette persistance, apparemment paradoxale, d'un appétit très vif pour le glucose.

D'autre part, ces constatations posent le problème de l'origine de la polyphagie du diabète. On admettait classiquement que cette consommation exagérée de nourriture chez l'animal diabétique provient de ce que, l'animal étant incapable d'utiliser les hydrates de carbone du régime, doit manger de plus grandes quantités de nourriture pour obtenir des calories à partir des graisses qu'il peut utiliser. Mes expériences montrent que, placé dans la possibilité de choisir entre un régime ordinaire et du glucose, l'animal choisit nettement le glucose. L'explication classique de la polyphagie serait donc, en partie, inexacte.

Qu'un régime très riche en graisses soit favorable à l'animal diabétique est hors de doute. Les expériences récentes de Burn, Lewis et Kelsey (1944) confirment cette donnée : le diabète alloxanique du rat peut être parfaitement contrôlé et réduit par l'administration d'un régime riche en graisses (80 à 90 o/o de margarine et 10 à 20 o/o de caséine). Il est cependant incontestable que le rat rendu diabétique par l'alloxane conserve un appétit glucidique spontané élevé.

Enfin, j'ai montré que, chez les rats 173, 176 et 177, le début de l'administration de l'alloxane avait provoqué une augmentation assez nette de la consommation du glucose. Ce fait, qui n'est pas constant chez tous les animaux, peut être sans doute expliqué par le fait qu'au début de l'action de l'alloxane la destruction progressive des éléments langerhansiens est susceptible de libérer d'assez fortes quantités d'insuline. C'est du moins ce qui ressort des constatations de certains auteurs, qui ont observé que fréquemment au début de l'administration de l'alloxane, les animaux succombaient

en coma hypoglycémique et pouvaient parfois être sauvés par administration de glucose. Ces fait ont été confirmés par Dubost et Bovet (1944) qui ont remarqué que la chute de la glycémie constituait la manifestation la plus précoce de l'intoxication par l'alloxane.

* * *

En conclusion, l'ensemble de mes recherches concernant l'influence du pancréas endocrine sur la consommation spontanée des glucides montre que, d'une part, l'insuline provoque une augmentation de la consommation spontanée des différents glucides et, d'autre part, que la destruction du pancréas insulaire par l'alloxane n'entraîne pas une diminution immédiate de l'appétit glucidique. Ce n'est qu'après un laps de temps assez long (presque deux mois) et alors que l'animal est dans un état physiologique misérable, par suite de sa cachexie diabétique, que l'on constate une diminution nette de l'appétit pour le glucose.

B. — La surrénale.

La surrénale joue un rôle primordial dans le métabolisme des hydrates de carbone, autant par sa fonction médullaire que par sa fonction corticale. Depuis longtemps est admis sans conteste le rôle important de la médullo-surrénale dans la régulation glycémique. L'adrénaline, qui en est l'hormone responsable, semble d'ailleurs agir surtout par son action sympathomimétique. Par contre, de nombreuses contestations ont longtemps été soulevées au sujet de la participation directe du cortex surrénal dans le contrôle hormonal du métabolisme hydro-carboné. Evidemment les animaux surrénalectomisés présentent des troubles importants de leur métabolisme glucidique et le problème serait susceptible d'une interprétation assez simple, n'était le fait que la surrénalectomie s'accompagne d'autres changements importants, en particulier de désordres du métabolisme de l'eau et des électrolytes. Pour des auteurs tels que Loeb, Harrop, Swemer, Swingle, Kendall et Hartmann, les troubles hydrocarbonés ne seraient que la conséquence d'un trouble primitif portant surtout sur l'équilibre de l'eau et des sels. Britton et ses collaborateurs ont cependant prétendu que les altérations du métabolisme hydrocarboné sont d'une telle nature et surviennent avec une telle intensité qu'il est logique de les considérer comme la cause de la mort des animaux surrénalectomisés et comme une indication de la fonction prééminente de la surrénale. Des expériences récentes de Britton et Corey (1941) montrent d'ailleurs que l'hormone cortico-surrénale stimule nettement la glycogénèse hépatique.

Que les animaux surrénalectomisés puissent être maintenus en survie par l'administration de chlorure de Na est évidemment un argument en faveur du rôle prédominant de la surrénale dans le métabolisme de ce sel. Richter et Eckert (1938) ont montré par ailleurs que les Rats surrénalectomisés présentaient une augmentation très marquée de l'appétit pour les sels de Na, en particulier pour le NaCl, et une diminution pour les sels de K. Ces animaux pouvaient ainsi, en réglant eux-mêmes leur appétit selon leurs besoins, se maintenir en santé, apparemment normale, et les auteurs concluaient de ces travaux que la surrénale règle bien le métabolisme du sodium et du potassium.

La cortico-surrénale possède effectivement une action très nette sur le métabolisme des sels et j'ai pu effectuer la contre-épreuve de l'expérience de Richter et Eckert. L'administration d'acétate de désoxycorticostérone à des

Souris m'a montré des modifications importantes de l'appétit minéral, en particulier une forte augmentation de l'appétit pour les sels de potassium (Soulairac, 1943).

J'ai donc étudié de la même façon l'action que peut exercer la surrénale sur l'appétit pour les glucides et j'ai ainsi été amené à effectuer toute une série d'expériences portant à la fois sur la fonction corticale et la fonction médullaire de cette glande.

Action de l'acétate de désoxycorticostérone. — Les animaux (Souris blanches) furent soumis à l'action de 22 mg. 5 du produit en solution huileuse, répartis en dix injections sous-cutanées sur une durée de 17 jours. L'appétit fut mesuré pour trois glucides, le glucose, le saccharose, et le maltose, en même temps qu'étaient notées les consommations de l'eau et de la nourriture standard.

Le tableau XI donne les résultats numériques exprimés en centimètres cubes de consommation quotidienne de solution à 10 o/o. Pour ne pas surcharger ce travail de tableaux trop longs, je n'ai reproduit que les résultats des animaux les plus caractéristiques (1).

Tableau XI

Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur l'appétit glucidique.

		Avant 31 jours	Pendant et après					Pourcentage maximum de variations
			1-10	11-20	21-30	31-40	41-46	
XXXII. 23 gr. 5.	Glucose	4,02	7,67	6,39	16,79	12,85	11,34	+ 317,6 o/o
	Saccharose	2,45	0,66	0,94	0,71	0,20	0,30	
	Maltose	1,12	1,09	0,54	0,21	0,16	0,16	
	H^2O	0,24	0,22	0,22	0,26	0,20	0,20	
	Nourriture	3,37	2,70	2,17	2,62	2,92	2,41	— 55,3 o/o
XXXIII. 20 gr.	Glucose	4,80	7,97	10,13	17,41	20,78	15,73	+ 332,9 o/o
	Saccharose	1,44	2,47	1,88	2,86	0,78	0,81	
	Maltose	2,65	1,08	0,38	0,22	0,16	0,16	
	H^2O	0,26	0,11	0,18	0,21	0,19	0,19	
	Nourriture	3,30	2,70	2,27	2,75	2,77	3,12	— 45,3 o/o
CX. 21 gr.	Glucose	2,27	4,80	5,27	10,72	10,86	9,32	+ 358,2 o/o
	Saccharose	1,07	0,99	1,02	0,71	0,67	0,78	
	Maltose	0,98	0,61	0,44	0,26	0,15	0,18	
	H^2O	0,22	0,21	0,21	0,18	0,23	0,16	
	Nourriture	2,90	2,65	2,60	2,45	2,76	2,60	— 18,3 o/o

(1) Cette remarque est valable pour les expériences d'appétit effectuées avec la thyroïde et l'hypophyse.

La courbe de l'animal XXXIII (fig. 13), particulièrement typique, met en évidence le déroulement quotidien de l'expérience et montre l'intensité de l'action de la désoxycorticostérone sur l'appétit pour les sucres.

Chez tous les animaux, l'augmentation de consommation du glucose dépasse 300 o/o alors que les deux autres glucides furent pris en quantités

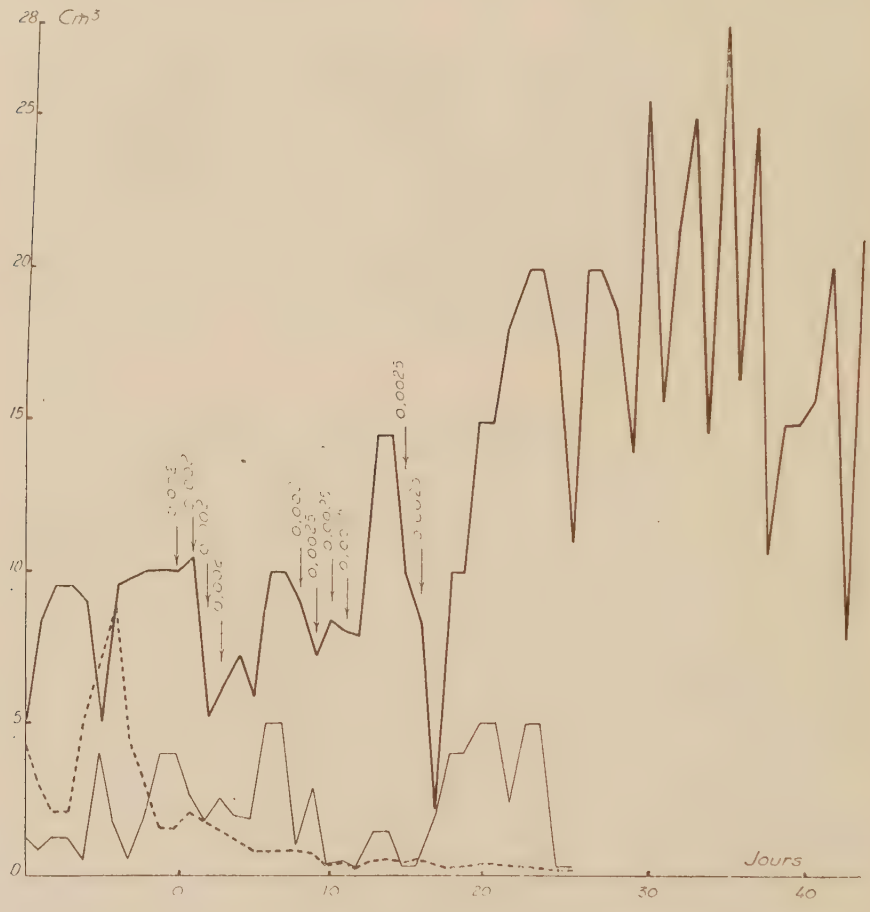


Fig. 13.— Action de la désoxycorticostérone sur la consommation glucidique.

diminuées. Il en fut de même pour la nourriture standard qui subit une diminution de consommation de 40 o/o environ. L'absorption de l'eau ordinaire est pratiquement inchangée, et je n'ai pas observé l'apparition d'un état de « pseudo-diabète insipide », rapportée par Mulinos, Spingarn et Logkin (1941) et par Ferrebec, Parker et collaborateurs (1941).

Fait important à signaler, les animaux demeurent en bonne santé, restent actifs et gardent un poids corporel à peu près constant.

L'analyse de l'appétit pour le glucose, faite par décade à partir du pre-

mier jour du traitement, montre d'abord que l'augmentation débute presque immédiatement et, selon les animaux, atteint son maximum dans la 3e ou 4e décade, 10 à 12 jours après l'arrêt du traitement. L'action de la désoxycorticostérone est donc à la fois rapide (par son début), progressive et assez prolongée, puisqu'au 46e jour de l'expérience, les taux de consommation du glucose demeuraient encore très au-dessus du taux primitif.

Je dois signaler toutefois que chez certains animaux, au début de l'administration de la désoxycorticostérone, il peut se produire une légère diminution momentanée de la consommation glucidique. Dans ces cas là cependant, l'action maxima se produit encore vers le 12e jour suivant l'arrêt des injections.

Les diminutions des autres éléments du régime s'expliquent aisément par cette transformation de l'appétit à prédominance exclusive pour le glucose.

Action de la surrénalectomie bilatérale. — Ces expériences furent menées de la façon suivante : des Rats blancs, testés pour leur appétit en glucose, saccharose, maltose et lactose, furent surrénalectomisés bilatéralement, sous anesthésie à l'éther par voie dorso-lombaire. Les modifications de l'appétit furent observées depuis le réveil des animaux jusqu'à leur mort.

Le tableau récapitulatif XII montre les résultats numériques que j'ai ainsi obtenus.

TABLEAU XII

Action de la surrénalectomie double sur l'appétit glucidique.

		Avant (30 jours)	Après				Pourcentage maximum de variation
			1-10	11-20	21-30	31-40	
1 138 gr.	Glucose	40,2	23,9	14,6	10,9	14,7	— 268,8 o/o
	Saccharose	6,4	1,8	7,2	7,1	4,5	
	Maltose	5,5	4,9	0,45	0,36	0,05	
	Lactose	0,9	0,3	0,2	0,3	—	
	H^2O	0,15	—	—	—	—	
2 142 gr.	Glucose	36,5	17,1				— 108,1 o/o Mort au 8e jour de l'expérience
	Saccharose	4	1,75				
	Maltose	7	11,4				
	Lactose	1,4	0,2				
	H^2O	1,1	0,12				
3 126 gr.	Glucose	52,6	21,5	13,8	9,2	10,5	— 471,7 o/o
	Saccharose	8,3	2,6	1,9	2,4	2,1	
	Maltose	13,7	8,3	1,5	1,2	0,9	
	H^2O	2,2	1,8	1,5	3,4	2,8	

Tous les animaux montrèrent, après la surrénalectomie, une chute très importante de leur consommation de glucides.

Cette diminution fut particulièrement importante pour le glucose puisqu'elle atteignit dans un cas — 268 o/o et dans un autre — 471 o/o. La courbe (fig. 14) représentant cette chute de la consommation pour un animal (Rat n° 1) indique la rapidité de cette modification, ainsi que son caractère permanent. Chez les animaux qui survécurent au moins 40 jours, j'ai pu constater que la consommation se stabilisait à un taux très bas et ne subissait plus que des variations légères.

Le contrôle histologique de ces Rats à survie prolongée ne montra aucune trace de tissu cortico-surrénal persistant. Cependant, je dois admettre que leur survie était due à des traces non décelées de cortex et ainsi l'état qu'ils

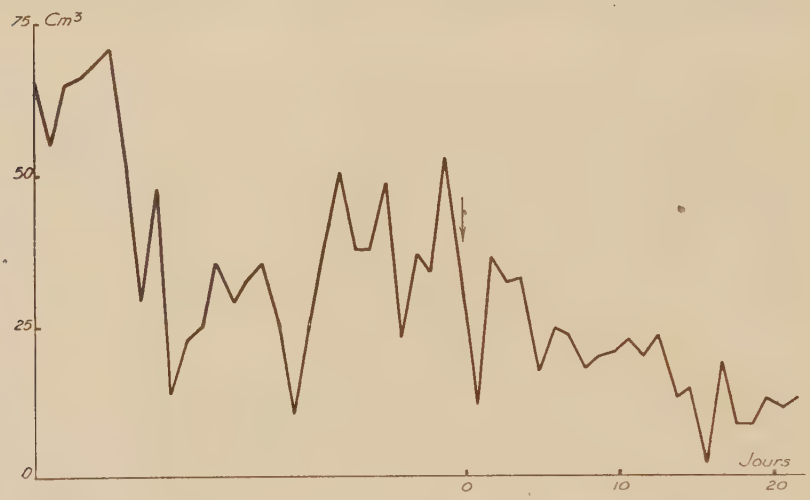


Fig. 14. — Action de la surrénalectomie sur la consommation du glucose.

ont présenté peut être qualifié, à la manière de certains auteurs américains, d'état d' « insuffisance cortico-surrénale chronique ». Ces résultats n'en ont été que plus intéressants puisqu'ils m'ont permis de suivre l'action de cette insuffisance surrénale pendant une période plus prolongée.

Groat (1941), étudiant l'appétit général du Rat surrénalectomisé, a constaté une très forte diminution de la consommation alimentaire. L'administration de NaCl à de tels animaux amène le retour à un appétit normal. Richter, de son côté (1941), a rapporté la diminution de la consommation de dextrose chez le Rat surrénalectomisé. Les animaux passaient, dans ses expériences, de 17 g. 3 à 5 g. 1 et de 13 g. 1 à 2 g. 9 par jour. Des injections de désoxycorticostérone (0 mg. 1 par jour) amenèrent très rapidement le retour à la consommation antérieure. Par contre, Mark (1943) conteste ces résultats : selon cet auteur, les Rats sans surrénales montrent bien une augmentation très marquée de leur consommation de NaCl, une chute de la consommation hydrique, et une diminution de la consommation de saccharose ; mais cette diminution pour le saccharose est beaucoup moins impor-

tante que la diminution signalée par Richter pour le glucose, et enfin l'administration de désoxycorticostérone, soit par voie intramusculaire, soit par voie intrasplénique, au lieu de ramener la consommation en saccharose au taux normal antérieur à la surrénalectomie, contribue encore à la diminuer.

Enfin, Clark et Clausen (1943) rapportent n'avoir pas constaté d'effet de la surrénalectomie sur la consommation des protéines, des hydrates de carbone et des graisses, à l'exception d une seule expérience, où la consommation de sucre fut diminuée.

Je n'ai pas traité les Rats surrénalectomisés par la désoxycorticostérone et je ne peux donc contrôler les résultats de Richter et de Mark à ce point de vue. Mais en ce qui concerne la consommation pour le saccharose et le glucose, mes expériences sont en accord avec celles de Richter et de Mark et infirment celles de Clark et Clausen. De plus, j'ai pu constater que le maltose (sauf chez le Rat n° 2) et le lactose étaient également consommés en moindre quantité après la surrénalectomie.

En ce qui concerne la consommation hydrique, je n'ai pu observer de modifications appréciables et caractéristiques après l'opération.

Action de l'adrénaline. — J'ai également soumis des Souris à des injections d'adrénaline pour vérifier l'action possible de la médullo-surrénale sur l'appétit pour les sucres. Les animaux reçurent par voie sous-cutanée 0 mg. 59 en 10 fois pendant une période de 17 jours. J'ai résumé dans le tableau XIII, les résultats numériques de ces expériences.

Tableau XIII

Action de l'adrénaline sur l'appétit glucidique

(0 mg. 59 en 10 fois sur 17 jours).

		Avant (19 jours)	Pendant et après 1-10	11-20	21-30	31-40	41-48
LII. 24 gr. 5	Glucose	1,13	1,21	3,81	3,22	5,97	7,97
	Saccharose	2,57	3,32	3,66	3,87	4,02	2,17
	Maltose	5,46	5,94	4,98	5,14	4,15	7,50
	Lactose	0,64	0,25	0,30	0,40	0,54	0,54
	H^2O	0,16	0,12	0,12	0,14	0,15	0,15
	Nourriture	3,71	3,05	3,22	2,75	—	—
				11-15			
LIII. 23 gr.	Glucose	0,28	0,14	0,12			
	Saccharose	2,50	2,43	1,19			
	Maltose	4,01	4,39	3,84			
	Lactose	0,24	0,61	0,17			
	H^2O	0,61	0,16	0,24			
	Nourriture	3,68	2,30	3,35			

Mort au 15e jour de l'expérience.

Peu d'animaux peuvent être ainsi utilisés car j'ai constaté le caractère facilement toxique de l'adrénaline sous-cutanée, chez la Souris. Dans un certain nombre d'expériences, l'injection de 1/20 de milligramme amène des phénomènes convulsifs très rapides et très violents se terminant presque toujours par la mort.

J'ai reproduit en graphique (fig. 15, souris LII) la marche de l'expérience pour le seul animal qui survécut 48 jours après le début de l'administration de l'adrénaline. Les autres animaux traités ne vécurent en moyenne qu'une quinzaine de jours.

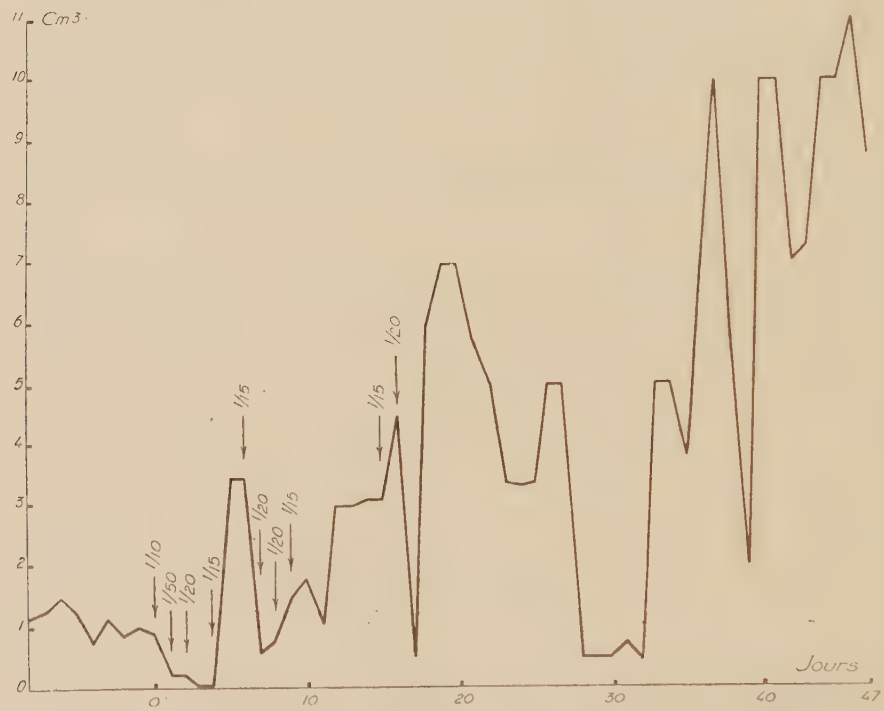


Fig. 15. — Action de l'adrénaline sur la consommation du glucose.

L'analyse de ces expériences montre qu'il est nécessaire de les diviser en deux périodes : une première phase, immédiate, qui accompagne les injections d'adrénaline et pendant laquelle l'appétit glucidique diminue ou subit des oscillations variables ; une seconde phase, assez tardive, survenant à partir du 20e jour après le début des injections, et qui est caractérisée par une augmentation très importante de l'appétit glucidique, en particulier pour le glucose.

La première période s'observe chez presque tous les animaux : l'adrénaline provoque, aussitôt que l'expérience est commencée, une chute plus ou moins importante de la consommation des glucides. Cette diminution, qui se situe dans les 15 premiers jours, peut atteindre — 133 o/o pour le glu-

cose, — 110 o/o pour le saccharose, — 44 o/o pour le lactose ; elle est peu marquée pour le maltose.

Chez la Souris LII, seuls les premiers 5 jours restèrent sans augmentation de la consommation. Dès la deuxième décade de l'expérience, on peut noter une nette augmentation pour la prise du glucose et du saccharose. Vers le 30e jour, une chute très marquée de l'appétit pour le glucose se manifeste bientôt suivie, à partir du 35e jour, par une augmentation très importante et persistante, atteignant 600 o/o de la consommation initiale, antérieure à l'adrénaline.

Ces résultats, assez surprenants, sur lesquels d'ailleurs j'aurai l'occasion de revenir ultérieurement, semblent indiquer qu'à côté de son action immédiate, sympathomimétique et peut-être toxique, qui provoque une diminution de la consommation alimentaire en général (— 60 o/o de la consommation de nourriture standard) et glucidique en particulier, l'adrénaline exerce une action à retardement qui se manifeste par une augmentation progressive (avec des oscillations importantes) de l'appétit glucidique.

Ces faits que je n'ai pas retrouvés signalés dans la littérature paraissent assez délicats à interpréter. Cependant, dans les chapitres qui suivent, j'aurai l'occasion d'essayer d'en donner une explication physiologique.

*
* *

En résumé, l'action de la surrénale sur la consommation des glucides est absolument incontestable : la surrénalectomie diminue de façon marquée l'appétit pour les glucides, même quand il ne s'agit que de ce que j'ai appelé l'« insuffisance surrénale chronique ». La désoxycorticostérone provoque chez l'animal normal une augmentation considérable de l'appétit pour les glucides, cette action étant un peu retardée et progressive. Enfin l'adrénaline modifie également la consommation alimentaire en glucides : après une phase immédiate de diminution, on constate ultérieurement une forte augmentation de cette consommation.

C. — La thyroïde.

La thyroïde intervient dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone et semble agir également sur l'appétit général (Schlossmann, 1929). On connaît assez bien, du moins en clinique humaine, l'action de la thyroïde sur l'appétit général. L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une augmentation de l'appétit, parfois véritable *boulimie*, qui contraste avec la tendance à l'amaigrissement du malade. L'hypothyroïdie, au contraire, détermine l'anorexie, qui est assez constante chez le myxœdémateux. C'est d'ailleurs, à l'occasion de ces études, que Léopold-Levi (1906) décrivit une fonction *orégogène* de la thyroïde.

Chez les animaux thyroïdectomisés, on observe constamment l'anorexie, surtout chez les carnivores comme le Chien et le Chat. L'opothérapie thyroïdienne détermine, au contraire, une notable augmentation de l'appétit chez les animaux et par suite, une paradoxale augmentation de poids, à condition que les doses de thyroxine ne soient pas excessives (Maranon et Gaccia Urdiales) (1914).

Richter (1933), étudiant le rôle de la thyroïde dans la production de l'activité animale, a mesuré l'action de cette glande sur la consommation alimentaire. Il observe que l'ablation de la thyroïde produit d'une façon constante une diminution de la consommation de la nourriture, diminution importante allant de 23 à

64 o/o. La courbe de consommation alimentaire présentait de plus des fluctuations, réapparaissant plus ou moins régulièrement tous les 6 jours. Richter constata également que l'absorption de thyroïde produisait une augmentation de la consommation alimentaire des animaux thyroïdectomisés. Le taux de cette augmentation dépendait principalement de la quantité de thyroïde administrée.

Plus récemment, Warkentin, Warkentin et Ivy (1943) ont repris l'étude de l'action de la thyroïde sur l'appétit des Rats. Ils constatent que les Rats thyroïdectomisés consomment moins de nourriture que les normaux, et que, par contre, les animaux hyperthyroïdiens en absorbent davantage, sans qu'il y ait des différences qualitatives caractéristiques.

J'ai donc repris l'étude de l'action de la thyroïde sur la consommation alimentaire, en m'attachant particulièrement à l'étude de la consommation glucidique.

1° *Action de la thyroxine sur la consommation des glucides.*

J'ai injecté à des Souris 6 doses de 1/2 mg. de thyroxine pendant une période de 12 jours. Les résultats les plus caractéristiques de l'expérience sont consignés dans le tableau XIV.

Tableau XIV

Action de la thyroxine sur l'appétit des glucides.

		Avant (38 jours)	Pendant et après				o/o maximum de variation
			1-10	11-20	21-30	31-40	
LXVII. 17 gr.	Glucose	3,93	4,17	5,71	4,53	2,27	+ 45,3 o/o
	Saccharose	2,28	0,25	0,12	0,11	2,19	
	Maltose	3,12	1,74	1,03	0,14	—	
	Lactose	0,58	0,75	0,26	0,10		
	H^2O	0,17	0,15	0,15	0,10	0,06	
	Nourriture	3,24	3,42	3,98	3,60	3,21	+ 22,8
LXVIII. 21 gr.	Glucose	2,76	3,69	5,49	5,49	2,41	+ 98,9
	Saccharose	1,57	1,21	0,21	0,13	0,59	
	Maltose	2,75	0,62	0,16	0,16	0,88	
	Lactose	0,73	0,50	0,35	0,38	0,26	
	H^2O	0,20	0,16	0,16	0,16	0,16	
	Nourriture	3,18	3,78	4,35	4,31	3,30	+ 36,7
XCI. 18 gr. 5.	Glucose	3,10	4,07	5,60	5,23	2,96	+ 80,6
	Saccharose	1,18	0,82	0,28	0,25	0,96	
	Maltose	2,27	1,06	0,72	0,31	1,28	
	Lactose	0,31	0,28	0,25	0,13	0,16	
	H^2O	0,19	0,15	0,15	0,16	0,15	
	Nourriture	2,49	2,83	3,30	3,48	2,61	+ 39,7

Comme l'indiquent ces données numériques, l'administration de fortes doses de thyroxine provoque une augmentation générale de la consommation alimentaire. Parmi les glucides, le glucose devient le sucre préféré et subit une augmentation de consommation variant de 45 à 99 o/o. La consommation de nourriture standard, également modifiée, n'augmente que plus faiblement entre 22,8, et 39,7 o/o. Cette augmentation de la consommation du glucose ne peut être attribuée simplement à la soif qu'éprouveraient les animaux, puisque, dans ces expériences, la consommation hydrique, faible, ne subit que des variations insignifiantes.

La consommation d'autres glucides offerts au choix des animaux diminue dès le début de l'expérience, au profit du seul glucose.

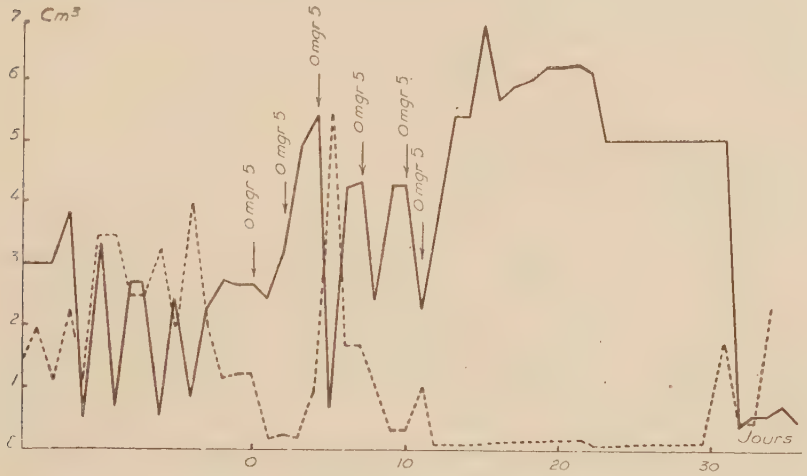


Fig. 16. — Action de la thyroxine sur la consommation du glucose.

Le graphique de Souris LXVIII (fig. 16) montre que l'augmentation de consommation de glucose survient dès la 2e injection de thyroxine et se maintient à un niveau constant, malgré d'assez fortes oscillations, jusqu'à la fin du traitement. Au 12e jour de l'expérience, après cessation de la thyroxine, il se produit une nouvelle augmentation, très nette et rapide, qui se maintient jusqu'au 30e jour au moins. Entre le 30e et le 40e jour, on constate le retour à la consommation normale, antérieure à l'expérience.

L'injection de doses faibles de thyroxine (0 mg. 9 et 1 mg. 8 en 7 injections pendant 13 jours) provoque des modifications semblables, bien qu'un peu moins importantes : augmentation de consommation de glucose de 48,5 o/o en moyenne et augmentation de la consommation alimentaire standard de 35 o/o en moyenne.

Enfin, une série d'expériences, permettant aux animaux de choisir entre glucides vrais (glucose et saccharose) et subtances à saveur sucrée (saccharine), m'a montré qu'il ne se produit aucune modification de consommation

de la saccharine. Cette augmentation est bien élective pour le glucide et non pour une substance à saveur sucrée, constatation analogue à celle que j'ai antérieurement faite à propos de l'action de l'insuline.

2° *Action de la thyroïdectomie sur la consommation du glucose.*

La thyroïdectomie fut pratiquée sous anesthésie à l'éther, sur des Rats blancs antérieurement testés. Le tableau XV indique les résultats de l'expérience.

La thyroïdectomie provoque une diminution considérable de la consommation du glucose. La consommation peut ainsi atteindre un taux de 300 o/o au-dessous de la consommation initiale de l'animal normal.

La consommation hydrique subit des variations peu importantes.

TABLEAU XV

Action de la thyroïdectomie sur l'appétit du glucose.

		Avant (10 jours)	Après						Variations o/o maximum
			1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-57	
106	Glucose . . .	93,5	23,5	27,7	22,4	69,3	65,7	55,3	— 317,4
132 gr.	Eau	6,1	1,5	6,8	12,4	1,4	2,1	3,1	
107	Glucose . . .	135,0	86,1	91,9	81,3	95,5	109,1	98,3	— 66,0
145 gr.	Eau . . .	18,5	—	—	—	—	—	—	
108	Glucose . . .	66,9	25,5	40,9	31,6	64,5	74,3	83,5	— 162,3
121 gr.	Eau	2,4	1,6	4,3	1,6	—	—	3,5	
109	Glucose . . .	57,0	20,2	26,7	18,4	41,5	46,8	36,4	— 207,7
142 gr.	Eau	5,2	3,1	2,9	1,6	7,2	4	3,6	

Le graphique du Rat 106 (fig. 17) permet de suivre facilement l'évolution quotidienne de l'expérience. La thyroïdectomie est suivie d'une chute brutale et importante de la consommation du glucose. Cette consommation reste aux environs de 23 cm³ en moyenne jusqu'au 10ᵉ jour. Du 10ᵉ au 15ᵉ jour, la chute est encore plus intense et l'animal consomme des quantités de solution glucosée aussi faibles que 4 et 5 cm³. Au 15ᵉ jour, se produit une brusque augmentation de la consommation qui atteint le 17ᵉ jour 88 cm³. Une nouvelle chute se produit, assez rapide, qui amène la consommation à 2 cm³ le 23ᵉ jour. On constate alors une nouvelle augmentation en flèche, atteignant 72 cm³ qui dure 2 jours et le 26ᵉ jour, la quantité

consommée n'est que de 12 cm³. Après quelques jours de consommation restreinte (15 à 20 cm³), on constate alors une augmentation assez lente mais très nette qui atteint 92 cm³ le 33e jour et qui se maintient à un taux moyen de 60 cm³ environ jusqu'à la fin de l'expérience.

Cette analyse graphique permet donc de constater que jusqu'au 15e jour après l'opération, il se produit une diminution progressive et constante de la consommation du glucose. A partir du 15e jour, on constate dans la courbe

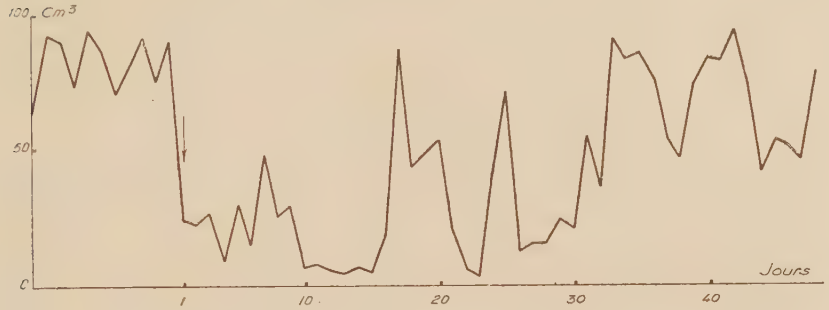


Fig. 17. — Action de la thyroïdectomie sur la consommation du glucose.

de consommation l'existence d'augmentations de consommation en clochers qui rappellent les fluctuations signalées par Richter chez les Rats thyroïdectomisés. Ces flèches ne sont pas aussi régulières que celles des expériences de Richter, mais ont vraisemblablement la même signification.

Enfin, un fait important est révélé par ces expériences : c'est la possibilité pour les animaux thyroïdectomisés, de compenser en partie, à partir d'une certaine période après l'opération (40 jours au moins dans mes expériences), les troubles qui provoquaient la diminution de l'appétit glucidique.

* * *

Mes expériences confirment donc les données déjà connues, à savoir que *la thyroïde possède une action très nette sur l'appétit des animaux. D'autre part, contrairement aux conclusions de* Warkentin *et de ses collaborateurs, j'ai pu constater que la thyroïde exerce une action assez élective sur l'appétit des animaux pour les glucides.* La thyroxine augmente l'appétit général, mais l'augmentation constatée dans la consommation du glucose dépasse très nettement l'augmentation de la nourriture standard et souvent représente le double en pourcentage. La thyroïdectomie, d'autre part, qui diminue la consommation alimentaire standard de 20 à 60 o/o d'après Richter et de 30 à 40 o/o d'après mes propres constatations, provoque pour le glucose une diminution beaucoup plus considérable puisqu'elle peut atteindre parfois plus de 300 o/o.

D. — L'hypophyse.

Depuis la découverte de Borchardt, en 1908, de l'influence de l'hypophyse sur le métabolisme des hydrates de carbone, les études physiologiques, sur cette glande, ont été innombrables. Chacune des deux portions pituitaires, le lobe antérieur d'une part, le complexe intermédio-postérieur d'autre part, semble jouer un rôle particulier dans le métabolisme des glucides.

Le rôle du lobe postérieur de l'hypophyse dans la régulation glucidique est certainement le moins bien connu. On sait actuellement que les extraits post-hypophysaires déterminent, entre autres actions, une hyperglycémie relativement transitoire, atteignant son maximum 1/2 heure environ après l'injection et qui peut être suivie d'une phase d'hypoglycémie (Bield) On peut également provoquer aussi de la glycosurie. Cependant, à la suite des travaux déjà anciens de Camus et Roussy (1912), certains auteurs tendraient à admettre que l'action post-hypophysaire serait en partie due à un mécanisme diencéphalique.

Par contre, le rôle prédominant du lobe antérieur dans le métabolisme des hydrates de carbone a été démontré, principalement par les travaux de Houssay et de ses collaborateurs. On peut ainsi résumer les points essentiels de nos connaissances :

1° l'ablation de l'hypophyse augmente la sensibilité à l'insuline de l'animal normal (Houssay et Magenta, 1924) et diminue l'intensité de l'état diabétique d'un animal dépancréatisé (Houssay et Posick, 1929 ; Houssay et Biasotti, 1930) ;

2° le traitement d'un animal normal ou d'un animal hypophysectomisé par des extraits anté-hypophysaires diminue la sensibilité à l'action hypoglycémique de l'insuline, tandis que le même traitement administré à un animal hypophysectomisé et dépancréatisé augmente encore la sévérité de son état diabétique (Di Benedetto, 1933) ;

3° l'administration d'extrait anté-hypophysaire actif à des animaux normaux peut provoquer un état diabétique (Houssay, Biasotti et Rietti, 1932). Ce point fut d'ailleurs également étudié par Evans, Meyer, Simpson et Reichert (1932) et par Beaumann et Marine (1932).

Ces quelques notions, extrêmement résumées, montrent combien de recherches a suscitées l'étude de l'action de l'hypophyse sur le métabolisme glucidique. Par contre, en ce qui concerne l'action particulière de l'hypophyse sur l'appétit en général, et spécialement l'appétit glucidique, peu de recherches ont été entreprises. Cependant, en 1929, Putmann, Benedit et Teel ont signalé la grande inappétence des Chiens hypophysectomisés ainsi que la polyphagie que produisait l'injection d'extraits hypophysaires au cours d'expériences d'acromégalie expérimentale. Au point de vue clinique, Cushing (1932) semble avoir été l'un des premiers à attirer l'attention sur l'exagération de l'appétit des acromégales qui, cependant, n'augmentent pas de poids. Dans la cachexie de Simmonds, due à l'insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse, les cliniciens ont noté l'existence d'anorexie qui serait même un symptôme de début (Loeper et Brouet-Sainton, 1907). Cependant, la première tentative de mesure quantitative de la consommation alimentaire en rapport avec l'hypophyse est exposée dans un travail de Richter et Wislocki (1930). Ces auteurs constatent chez le Rat totalement hypophysectomisé une nette diminution de la consommation de nourriture, de 20 à 35 o/o. La consommation diminue lentement et reste finalement à un taux bas, constant. L'hypophysectomie partielle ne donne qu'un effet temporaire, durant au plus quelques jours. Dans ces expériences, les auteurs constatèrent également que l'administration quotidienne de 1 cm^3 d'extrait alcalin de lobe antérieur, pendant une période de 30 à 33 jours, aux animaux hypophysectomisés, produisait une augmentation prononcée de la consommation alimentaire. Richter et Eckert reprirent, en 1937, des expériences analogues et obtinrent de nouveau chez le Rat hypophysectomisé une diminution très marquée de la consommation de nourriture avec chute du poids corporel. Dans la période de 10 à 20 jours qui suivait l'hypophysectomie, la consommation alimentaire diminuait de 54 o/o sur la consommation anté-opératoire. Mais,

par contre, l'injection quotidienne de substances fraîches de lobe antérieur ne changea pas, chez les Rats hypophysectomisés, la consommation de nourriture qui se maintint à un niveau réduit pendant les injections et qui, en outre, montra une chute brutale à un niveau considérablement bas après l'arrêt du traitement.

Je n'ai trouvé aucune indication de travaux se rapportant à l'étude de l'appétit glucidique chez les animaux hypophysaires ; aussi ai-je entrepris l'étude de la consommation glucidique spontanée chez des animaux hypophysectomisés d'une part, et soumis à des injections de lobe antérieur et de lobe postérieur, d'autre part.

1° *Expériences sur les animaux hypophysectomisés.*

a) *Action de l'hypophysectomie totale sur la consommation glucidique.* — Mes expériences ont porté sur des Rats blancs, hypophysectomisés par voie latéro-pharyngée, selon la technique de Smith modifiée par Richter, qui évite la trachéotomie. Le tableau XVI, qui donne l'ensemble de mes résultats, indique que tous les animaux montrèrent après l'hypophysectomie une diminution importante et progressive de la consommation du glucose.

Tableau XVI

Consommation de solution à 10 o/o de glucose en centimètres cubes par jour. Rats hypophysectomisés.

	Avant (25 jours)	Après hypophysectomie				o/o maximum de variation
		1-5	6-10	11-15	16-21	
172	98,0	60,4	46,2	60,4	36,1	— 171,4
175	104,3	60,6	40,8	29,6	26,0	— 301,1
179	94,6	46,4	48,0	31,0	19,8	— 377,7
202	112,0	14,4	22,0 (1)	—	—	— 677,7
490	82,1	51,3	43,0	40,7	25,3	— 224,5
491	91,6	54,2	39,5	20,2	22,1	— 353,4
494	78,4	46,3	41,2	18,6 (1)	—	— 321,5
496	102,1	61,5	40,6	24,1	18,9	— 440,2
499	85,7	41,0	21,2	16,4	20,5	— 422,5

(1) Mort avant la fin de l'expérience.

Le calcul des pourcentages maxima observés indique que la diminution varie entre — 171 o/o et — 677 o/o, variations évidemment très importantes et significatives.

Si l'on étudie en détail le graphique de l'animal 179 (fig. 18), qui donne un aspect typique de l'évolution observée après l'hypophysectomie, il est possible de faire les constatations suivantes : il existe une chute assez brutale, le lendemain et le surlendemain de l'opération, chute qui peut être en partie attribuée au choc opératoire, relativement important. Puis le 3e jour, le taux de consommation du glucose remonte jusqu'au taux antérieur à l'opération, mais dans les jours qui suivent il se produit progressivement une diminution importante qui semble se stabiliser vers le 18e jour à un niveau très bas, puisqu'à cette date, l'animal est passé d'une consommation de 89 cm³ (le jour de l'opération) à 18 cm³. Pendant la durée de l'expérience, soit 30 jours après l'hypophysectomie, les animaux perdirent entre 4 et 8 o/o de leur poids corporel. Leur activité était diminuée, le pelage plus ou moins hérissé. La consommation d'eau resta dans les limites normales.

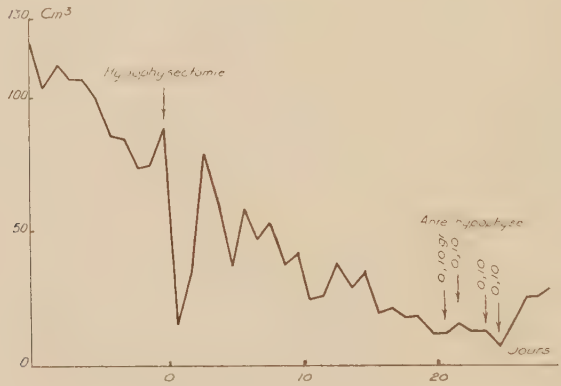


Fig. 18. — Action de l'hypophysectomie sur la consommation du glucose.

b) *Action de l'extrait anté-hypophysaire sur la consommation du glucose chez l'animal hypophysectomisé.* — J'ai injecté, à des animaux hypophysectomisés depuis 20 jours, de l'extrait anté-hypophysaire total, à des doses quotidiennes correspondant à 0 g. 10 de glande fraîche. Les animaux reçoivent au total 4 injections en 5 jours. J'ai pu, ainsi, constater que la consommation de glucose ne subissait pas d'augmentation appréciable, à la suite de cette thérapeutique de remplacement. Au contraire, pendant la période des injections, les animaux consommaient encore un peu moins de glucose et la consommation reprenait son niveau antérieur après la fin de l'administration de l'extrait (fig. 18, Rat n° 179).

Chez le Rat 179, pris comme exemple, j'ai obtenu les chiffres suivants :

— avant l'extrait : 19 cm³ 8 par jour en moyenne,

— pendant l'extrait : 12 cm³ 2 par jour en moyenne,

— après l'extrait : 26 cm³ 3 par jour en moyenne.

Le poids corporel n'était pas sensiblement modifié.

c) *Action de la thyroxine sur la consommation du glucose chez l'animal hypophysectomisé.* — Dans ces expériences, j'ai administré aux Rats

hypophysectomisés depuis 20 jours, 4 fois 1 mg. de thyroxine, sur une période de 5 jours.

Le graphique de la figure 19 représente l'expérience chez un animal typique (Rat 172).

Fig. 19. — Action de l'hypophysectomie puis de la thyroxine.

La thyroxine ne produit pas de modifications appréciables du taux de consommation glucidique. Les chiffres moyens obtenus sont les suivants :

— avant thyroxine : 36 cm³ 1 par jour,
— pendant thyroxine : 35 cm³ 8 par jour,
— après thyroxine : 40 cm³ 8 par jour.

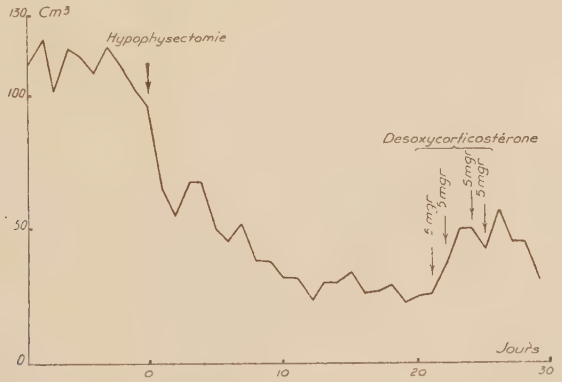


Fig. 20. — Action de l'hypophysectomie puis de la désoxycorticostérone.

Les animaux supportèrent très bien l'administration de la thyroxine, mais ne reprirent pas, cependant, une activité plus intense.

d) *Action de la désoxycorticostérone sur la consommation du glucose chez l'animal hypophysectomisé.* — A des rats hypophysectomisés depuis 20 jours, j'ai injecté 4 fois 5 mg. d'acétate de désoxycorticostérone en 5 jours. Dans ces conditions, j'ai observé un très net relèvement du taux de consommation du glucose, qui est loin cependant d'atteindre le taux antérieur à l'hypophysectomie. Le graphique (fig. 20) montre l'évolution de

l'expérience chez un animal typique (rat 175). La consommation augmente dès le début de l'administration de la désoxycorticostérone, se maintient 3 jours après l'arrêt des injections et revient à son taux de départ. Les chiffres moyens ainsi obtenus sont les suivants :

— avant désoxycorticostérone : 26 cm^3 0 par jour,
— pendant désoxycorticostérone : 47 cm^3 2 par jour,
— après désoxycorticostérone : 40 cm^3 3 par jour.

Pendant la période d'administration de la désoxycorticostérone, les animaux montrèrent un renouveau d'activité, qui s'estompa rapidement après l'arrêt du traitement.

2° *Action des extraits hypophysaires sur la consommation glucidique des animaux normaux.*

1° *Action de l'extrait anté-hypophysaire total.* — J'ai administré un extrait anté-hypophysaire correspondant à 0 g. 50 de glande fraîche par centimètre cube. Les animaux (Souris) reçurent 15 injections de 0 cm^3 5, espacées sur une période de 25 jours. Le tableau XVII donne quelques résultats numériques significatifs.

Tableau XVII

Action de l'extrait anté-hypophysaire sur l'appétit des glucides.

		Avant (22 jours)	Pendant et après					
			1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
XLIV. 18 gr. 25.	Glucose	7,71	9,19	1,79	0,40	0,20	1,21	1,35	1,54
	Saccharose	1,65	1,47	3,65	3,89	3,61	3,57	4,03	2,29
	Maltose	2,94	0,39	0,34	1,58	1,82	0,43	0,60	1,55
	Lactose	0,23	0,14	0,30	0,35	0,40	0,18	0,36	0,37
	H^2O	0,50	0,17	0,15	0,10	0,12	0,11	0,11	0,12
	Nourriture	3,19	3,12	3,37	3,32	3,37	3,47	3,67	3,57
XLV. 19 gr. 5.	Glucose	3,37	2,92	0,70	0,12	1,17	3,88	3,61	1,55
	Saccharose	1,78	1,27	1,86	2,51	4,75	2,83	1,94	1,01
	Maltose	2,40	0,71	1,15	1,68	1,19	0,95	1,02	2,86
	Lactose	0,35	0,10	0,14	0,57	0,43	0,19	0,41	0,66
	H^2O	1,38	1,12	0,10	0,09	0,07	0,06	0,12	0,42
	Nourriture	2,45	2,20	2,35	2,82	2,62	2,92	3,00	3,07

L'ensemble de ces résultats montre, à première vue, que l'extrait anté-hypophysaire, provoque une diminution globale de la consommation glucidique. Chez l'animal XLIV, entre le 30e et le 40e jour de l'expérience, la diminution portant sur l'ensemble de la consommation glucidique atteint 107,7 o/o et entre le 60e et le 70e jour, cette diminution est encore de

117,9 o/o. Chez l'animal XLV, entre le 20e et le 30e jour, la diminution atteint 61,8 o/o et en fin d'expérience, au 70e jour, il existe encore une baisse de 29,9 p. 100 sur la consommation initiale normale.

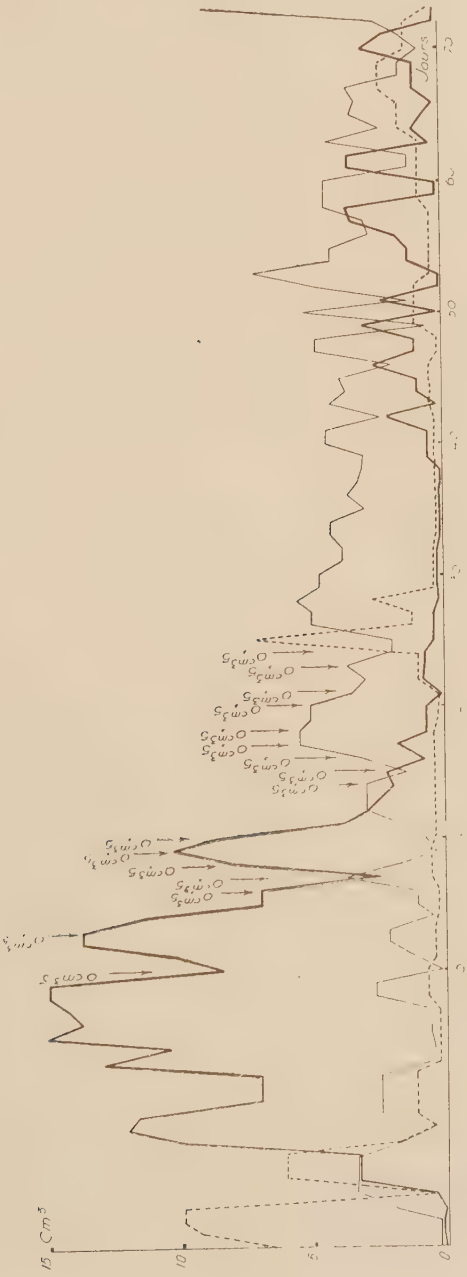


Fig. 21. — Action de l'anté-hypophyse sur la consommation glucidique.

L'analyse détaillée de la consommation de chaque glucide est plus facile sur le graphique, représentant la marche de l'expérience chez l'animal XLIV (fig. 21).

Sous l'action de l'extrait anté-hypophysaire, la consommation de chaque glucide varie en effet de façon indépendante.

La consommation du glucose subit une chute progressive et très importante qui fait passer le taux normal de 7 cm³ 73 à 0 cm³ 20 entre le 30e et le 40e jour. A partir du 42e jour, on assiste à une reprise légère de la consommation du glucose avec des oscillations quotidiennes importantes. Cependant le taux terminal est nettement inférieur au taux initial puisqu'il n'est que de 1 cm³ 54 par jour à la fin de l'expérience.

Le saccharose, par contre, est consommé en plus grande quantité. En effet, entre le 10e et le 20e jour, on assiste à une augmentation progressive et assez lente de sa consommation qui se maintient élevée jusqu'à la fin de l'expérience. La consommation du maltose est très fortement diminuée dès le début de l'expérience. Puis, vers le 20e jour, il se produit une augmentation passagère. A la fin de l'expérience, la consommation est inférieure à la consommation initiale. Quant au lactose, sa consommation subit dans l'ensemble assez peu de variations. On peut signaler toutefois qu'en fin d'expérience, la consommation quotidienne est légèrement supérieure à la consommation initiale.

La consommation hydrique est nettement diminuée au cours de l'expérience. La consommation de nourriture standard subit une augmentation lente mais régulière, jusqu'à la fin de l'expérience.

En conclusion, malgré les différences constatées dans la consommation des différents glucides, l'ensemble glucidique consommé est très nettement diminué par l'extrait anté-hypophysaire total.

2° *Action de l'extrait anté-hypophysaire thyréotrope.* — Ce résultat inattendu d'obtenir la diminution de l'appétit glucidique par l'extrait anté-hypophysaire total m'a amené à rechercher si certains principes isolés de l'anté-hypophyse étaient susceptibles de provoquer semblable réaction. Dans ce but, j'ai étudié l'action de l'hormone thyréotrope anté-hypophysaire sur l'appétit du glucose. J'ai utilisé un extrait titrant 100 unités cobaye (d'après Heyl-Laqueur) par centimètre cube (Ambinon, Organon). Les Rats reçurent 6 injections de 0 cm³ 5 de cet extrait en 7 jours. Les chiffres de la consommation du glucose sont donnés dans le tableau XVIII.

L'hormone thyréotrope anté-hypophysaire diminue la consommation spontanée du glucose chez le Rat. Cette diminution est tout à fait nette puisque le taux de consommation diminue de 48 o/o chez le Rat 407 et de 28,9 o/o chez le Rat 409.

Si l'on suit le graphique de l'expérience (fig. 22), on s'aperçoit qu'au début de l'expérience, pendant l'administration de l'extrait, la consommation du glucose varie assez peu. Mais vers le 15e jour, il se produit une diminution assez rapide et la quantité de glucose consommée tombe, au 22e jour, à 44 cm³. Une moyenne assez basse (67 cm³) se maintient pendant quelque temps, jusqu'au 30e jour environ. A partir de cette date, on observe une augmentation progressive de la consommation, par paliers, qui amène, à

TABLEAU XVIII

Action de l'extrait anté-hypophysaire thyréotrope sur la consommation spontanée du glucose.

	Période en jours	Rat n° 407		Rat n° 409	
		Quantité de glucose consommée (cm^3 sol. 10 o/o)	Quantité d'extrait injectée (cm^3)	Quantité de glucose consommée (cm^3 sol. 10 o/o)	Quantité d'extrait injectée (cm^3)
	Avant	99,5	—	103,4	—
Pendant et après	1-5	106,4	2,0	96,4	2,0
	6-10	94,6	1,0	89,6	1,0
	11-15	90,4	—	109,4	—
	16-20	68,4	—	92,0	—
	21-25	69,4	—	80,2	—
	26 30	67,2	—	81,6	—
	31-35	102,8	—	95,2	—
	36-40	99,6	—	106,4	—
	41-45	79,4	—	99,6	—
	46-50	91,0	—	118,3	—

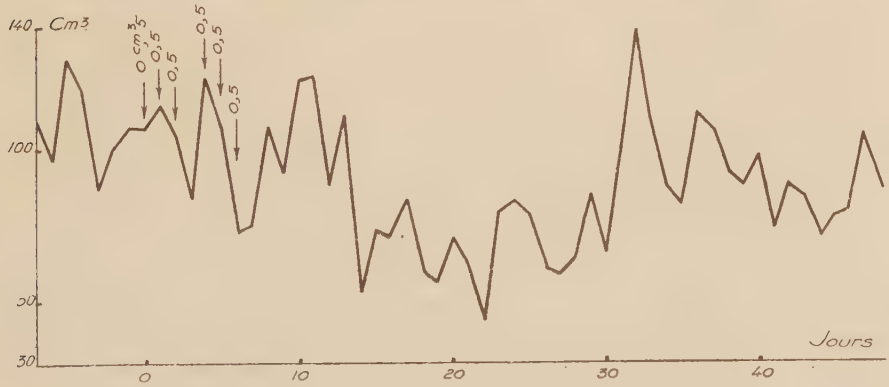


Fig. 22. — Action de l'hormone thyréotrope sur la consommation du glucose.

la fin de l'expérience, à une quantité consommée à peu près égale à la quantité initiale.

Au cours de l'expérience, la consommation hydrique reste absolument normale et la consommation de nourriture standard ne montre pas de modifications notables.

Le dosage de la glycémie, pratiqué au 24e jour de l'expérience, donna le chiffre de 2 gr. 12 o/oo.

(En raison de l'impossibilité de me procurer le produit, je n'ai pu étudier l'action de l'hormone corticotrope sur la consommation glucidique).

3° *Action de l'extrait post-hypophysaire.* — J'ai également étudié l'action de l'extrait post-hypophysaire sur la consommation glucidique. Les Souris reçurent un total de 25 unités ocytociques internationales en 10 injections pendant 15 jours. Quelques résultats numériques sont donnés dans le tableau XIX.

TABLEAU XIX

Action de l'extrait post-hypophysaire sur la consommation glucidique.

		Avant (20 jours)	Pendant et après			
			1-10	11-20	21-30	31-40
LVI. 14 gr. 5	Glucose	8,17	5,58	6,48	7,45	7,37
	Saccharose	0,51	0,45	1,06	0,47	0,65
	Maltose	4,13	8,22	7,97	7,45	6,18
	Lactose	0,32	0,24	0,44	0,35	0,53
	H^2O	0,27	0,13	0,13	0,16	0,16
LVII. 16 gr.	Glucose	13,35	9,00	11,82	11,30	11,47
	Saccharose	1,44	0,83	1,20	2,17	3,81
	Maltose	4,65	7,92	7,80	7,67	7,00
	Lactose	0,73	0,30	0,64	0,99	0,56
	H^2O	0,26	0,11	0,12	0,09	0,11

Les résultats sont assez variables selon les glucides envisagés. Au début de l'expérience, il se produit une diminution de consommation du glucose, du saccharose, du lactose. Puis, peu à peu, le glucose est de nouveau consommé à un taux un peu inférieur à la moyenne normale. Le saccharose, de son côté, est pris en quantité supérieure à la quantité initiale. Le lactose dans l'ensemble montre des fluctuations assez peu importantes. Par contre, le maltose montre dès le début une consommation augmentée, qui diminue légèrement vers la fin de l'expérience (40e jour) mais demeure nettement au-dessus de la consommation primitive.

Le graphique qui représente l'expérience chez l'animal LVII (fig. 23) montre les principaux traits des fluctuations de la consommation glucidique. Je m'attacherai particulièrement à la consommation du glucose. Les premières injections d'extrait produisent une chute rapide et importante de la consommation qui tombe de 15 cm^3 environ à 3 cm^3 5 le 3e jour. L'interruption des injections pendant 48 heures amène une augmentation de consommation aux environs de 10 cm^3 par jour. Une deuxième série de 5 injections consécutives ne provoque pas de diminution et, dès l'arrêt de l'extrait, on note une nouvelle augmentation aux environs de 15 cm^3, c'est-

à-dire à peu près au taux initial. Le 13e et le 14e jour, 2 injections de post-hypophyse provoquent une nouvelle diminution qui atteint 6 cm³ 5 le 14e jour. Puis nouvelle augmentation de consommation qui atteint plus de 15 cm³ aux environs du 20e jour. Il se produit alors une nouvelle chute dans la consommation du glucose, qui dure jusqu'au 26e jour. Puis nouvelle augmentation, avec une flèche brutale à 19 cm³ 75 le 27e jour et enfin, la courbe se stabilise à une moyenne de 11 cm³ 47, consommation légèrement inférieure à la consommation normale.

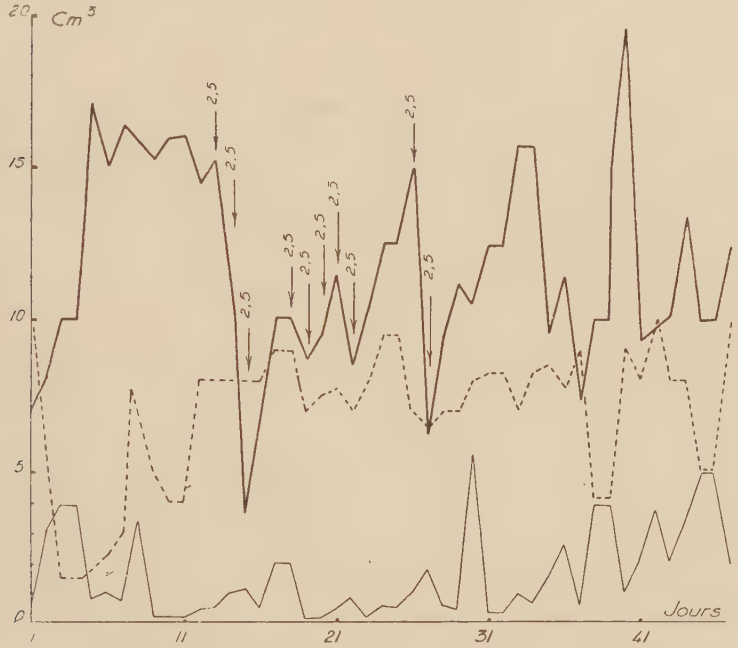


Fig. 23. — Action de l'extrait post-hypophysaire sur la consommation de différents glucides.

L'extrait post-hypophysaire provoque donc des modifications de consommation de peu de durée et l'ensemble de cette courbe se caractérise par une succession d'augmentations et de diminutions, suivant assez fidèlement le rythme des injections du produit.

Si l'on envisage maintenant l'action de la post-hypophyse sur la consommation totale des glucides, on s'aperçoit que la résultante de toutes ces actions partielles est une légère augmentation de la consommation, qui atteint 21,4 o/o chez l'animal LVI, entre le 10e et le 20e jour, et 13,2 o/o chez la Souris LVII à la fin de l'expérience.

* * *

L'hypophyse joue incontestablement un rôle dans la consommation spontanée des glucides par l'animal. L'hypophysectomie provoque en

effet une diminution très importante de l'appétit pour les glucides. Mais, contrairement à ce que l'on était en droit d'attendre, d'après les résultats de l'hypophysectomie, l'injection d'extrait anté-hypophysaire diminue également la consommation glucidique de l'animal. D'autre part, l'hormone thyréotrope provoque aussi la diminution de l'appétit glucidique.

Le problème ainsi posé s'avère évidemment complexe. S'agit-il, dans le cas de l'extrait anté-hypophysaire, d'une action secondaire due à la création, par l'anté-hypophyse injectée, d'un état diabétique, décrit par Houssay et son école, Young et Campbell ? J'aurai l'occasion de discuter ces faits à propos de l'étude du mécanisme même par lequel sont produites les modifications de l'appétit glucidique.

Il semble en tout cas, d'après ces données expérimentales, que l'hypophyse ne peut pas être considérée comme le régulateur central unique de l'appétit glucidique. Je montrerai ultérieurement qu'un autre mécanisme central vraisemblablement nerveux, siégeant dans la région hypothalamique, doit intervenir dans la régulation de l'appétit glucidique et que, de ce fait, il est possible d'admettre, non pas une régulation hypophysaire seule, mais hypothalamo-hypophysaire de l'appétit animal.

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

Je ne commenterai pas les résultats physiologiques de cette première série d'expériences, car ces commentaires trouveront mieux leur place à la fin de la deuxième partie de ce travail.

Je désire simplement montrer l'intérêt de ces constatations. Quand on provoque expérimentalement des désordres physiologiques, tels qu'un déséquilibre endocrinien, chez un animal, il se produit de nombreuses perturbations dans l'organisme, et l'on sait que tout organisme, dans ces conditions, tend à créer des mécanismes de compensation, de régulation, qui rétablissent partiellement ou totalement l'équilibre perturbé. L'ensemble de ces phénomènes régulateurs constitue ce que Cannon a appelé le mécanisme de l'*homéostasie*.

Or, les différentes expériences que j'ai rapportées montrent qu'à une perturbation physiologique, de nature endocrinienne, l'animal est capable de répondre par des modifications volontaires de la consommation de certaines substances alimentaires. On voit donc apparaître la possibilité de la régulation organique par l'intermédiaire de l'appétit, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'un comportement fondamental.

Que ces modifications de la consommation alimentaire soient des manifestations de processus généraux de régulation et d'homéostasie est prouvé par le fait que les animaux arrivent à conserver un état physique satisfaisant au cours des expériences (hors les cas exceptionnels de lésions irréversibles bien entendu). Richter pousse même plus loin ses conclusions en admettant que, grâce à la technique des appétits spontanés divers, il est possible de connaître les véritables besoins physiologiques de l'animal.

Quoi qu'il en soit, l'importance même de la régulation hormonale de l'appétit glucidique montre d'emblée tout l'intérêt qui peut s'attacher à l'étude des mécanismes physiologiques intimes qui président à la régulation de ce comportement.

DEUXIÈME PARTIE

LES MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES DES VARIATIONS ENDOCRINIENNES DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE

Les résultats expérimentaux que j'ai précédemment exposés montrent l'importance de certains facteurs endocriniens dans la régulation de l'appétit pour les glucides. Une des premières questions qui se posent à la suite de ces constatations, c'est l'origine des variations observées. Par que lintermédiaire organique la variation endocrinienne va-t-elle pouvoir provoquer un accroissement ou une diminution de l'appétit pour les glucides ?

Le premier appareil, qui paraît susceptible de s'intégrer dans la chaîne, certainement complexe, du mécanisme physiologique, est le *goût*. Il semble indispensable que les organes gustatifs subissent des changements de fonctionnement ou de seuil, qui se traduisent, en définitive, par un changement du comportement alimentaire de l'animal.

En dehors de ces modifications périphériques vraisemblables, l'origine profonde des variations de l'appétit peut être recherchée soit au niveau du milieu intérieur, du sang, soit au niveau du tractus digestif.

Les variations endocriniennes peuvent provoquer des modifications qualitatives et quantitatives du sang, suffisantes pour expliquer les modifications des besoins de l'animal. La glycémie, en particulier, est susceptible de se trouver très profondément modifiée. D'autre part, certaines activités diastasiques du sang peuvent également subir des fluctuations du fait de l'hyper ou de l'hypofonctionnement de certaines glandes endocrines. Enfin, dans le tube digestif, en particulier au niveau de la muqueuse intestinale, il peut se produire des variations de l'activité fermentaire ou cellulaire, qui soient capables de modifier la consommation alimentaire.

C'est pour mettre en évidence les mécanismes physiologiques responsables des changements de l'appétit glucidique que j'ai essayé d'établir s'il existait des relations directes entre les variations de la consommation alimentaire et les différents facteurs que je viens d'énumérer.

J'ai donc cherché à savoir si les facteurs endocriniens étaient susceptibles de modifier les seuils gustatifs des animaux pour les glucides. J'ai ensuite recherché s'il existait entre le taux glycémique et l'activité diastasique du sang d'une part, et la consommation glucidique d'autre part, des relations de cause à effet.

Enfin, j'ai analysé les variations de l'absorption intestinale que sont susceptibles de provoquer les modifications endocriniennes.

CHAPITRE III

ACTIONS DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR LE SEUIL GUSTATIF DU GLUCOSE

Le goût est un sens considéré comme difficilement accessible à l'étude expérimentale chez l'animal. On estime généralement que les sensations gustatives sont trop subjectives pour permettre une expression quantitative rigoureuse. Cependant une méthode d'exploration de la gustation a été préconisée chez l'homme par Toulouse et Vaschide (1900) mais elle n'est pas utilisable chez l'animal, en particulier, chez le Rat et la Souris.

Pour étudier le seuil gustatif de mes animaux, je devais déterminer à quelle concentration ils commençaient à distinguer le glucose en solution dans l'eau. La technique devait être inoffensive et applicable à plusieurs reprises. J'ai utilisé à cet effet la méthode décrite par Richter (1939) dans son étude du seuil gustatif pour le NaCl des Rats normaux et surrénalectomisés ; je l'ai appliquée au Rat et à la Souris en la modifiant très légèrement.

Technique expérimentale.

Avant chaque expérience de détermination de seuil, l'animal, gardé en cage métallique individuelle, est nourri de façon normale, a accès à deux flacons renversés ordinaires remplis d'eau, et placés chacun à un des coins de la cage. L'animal boit, à chacune des bouteilles, une certaine quantité d'eau, mesurée quotidiennement.

Au bout de 8 à 15 jours, la consommation d'eau pour chaque bouteille atteint un taux bien constant et, en général, on remarque que l'animal boit davantage à une bouteille qu'à l'autre. A ce moment, l'eau ordinaire de la bouteille à laquelle l'animal boit le moins de liquide, est remplacée par une solution nettement sub-liminaire (0,1 o/o) de glucose. Chaque jour, la concentration de glucose est augmentée, de 0,1 o/o à la fois, jusqu'à ce que l'animal montre une préférence très nette pour la solution glucosée. La concentration de la solution de glucose au point de divergence des courbes de consommation de l'eau et de la solution glucosée, c'est-à-dire pratiquement la concentration à laquelle la consommation de solution glucosée est supérieure à celle de l'eau, est prise comme mesure du seuil gustatif pour le glucose.

Pour être certain que la distinction faite par les animaux entre l'eau et la solution glucosée dépendait complètement du contenu glucosé et non d'un autre facteur étranger, j'ai observé, en outre, les précautions suivantes : les deux récipients étaient nettoyés et remplis chaque jour ; l'eau utilisée pour la solution de glucose et pour la bouteille d'eau était toujours prise à la même source ; les liquides des flacons étaient conservés à la même température ; les mêmes deux bouteilles étaient utilisées pendant toute la durée de l'expérience ; et chaque bouteille était conservée dans la cage à sa position primitive.

Enfin, pour éviter les variations individuelles, souvent assez importantes, observées d'un animal à l'autre, j'ai mesuré pour chaque animal deux fois son seuil gustatif : une première fois à l'état normal, la deuxième fois en mettant en œuvre le facteur endocrinien dont je recherchais l'action. La comparaison entre les courbes graphiques de ces deux expériences montre ainsi parfaitement l'action de l'endocrine étudiée sur le seuil gustatif.

Le seuil gustatif pour le glucose des animaux normaux.

J'ai recherché ce seuil chez le Rat et la Souris et j'ai résumé dans le tableau XX les résultats numériques de mes expériences.

Chez la Souris, la moyenne de mes résultats donne un seuil gustatif pour le glucose de 0,77 o/o. Les chiffres extrêmes sont assez éloignés puisque chez un animal, j'ai obtenu le seuil à 0,2 o/o et chez un autre à 1,4 o/o. Je n'ai d'ailleurs pas pu comparer mes chiffres à ceux d'autres auteurs car je n'ai pas retrouvé mention d'une telle recherche effectuée chez les Souris.

Chez le Rat, j'ai obtenu un seuil gustatif moyen pour le glucose de 1,08 o/o, avec des valeurs extrêmes de 0,6 o/o et 2,5 o/o. La valeur moyenne que j'ai ainsi obtenue est très nettement supérieure aux résultats qu'ont donnés Richter et Campbell (1940) pour le seuil du glucose chez le Rat blanc. Ces auteurs ont en effet obtenu un chiffre moyen de 0,2 o/o avec des variations individuelles s'étendant entre 0,1 et 0,4 o/o sur un total de 8 Rats. Cette importante différence de valeur du seuil est peut-être due à la différence de race des Rats utilisés. Ce facteur semble, en effet, susceptible de jouer un rôle important dans la détermination de fonctions aussi subjectives et aussi variables que les seuils gustatifs.

Tableau XX

Seuils gustatifs d'animaux normaux pour le glucose.

Nos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Souris . . .	0,8	0,7	1,0	0,8	0,9	1,1	1,4	0,7	0,9	0,5	0,2	0,4
Rats . . .	1,1	1,5	1,0	1,1	1,2	2,5	0,7	0,8	0,6	1,1	0,8	1,1

Nos	13	14	15	16	17	18	19	20	Moyennes	Valeurs extrêmes
Souris . . .	0,3	0,8	0,9	0,7	1,0	0,8	0,9	0,7	0,77	0,2-1,4
Rats . . .	1,0	1,1	0,7	1,2	0,9	1,0	0,8	1,4	1,08	0,6-2,5

Une remarque toutefois s'impose en ce qui concerne la nécessité, dans de telles expériences, que chaque animal soit son propre témoin. Il me paraît illusoire de déterminer des variations de seuils gustatifs en utilisant deux lots d'animaux : un à l'état normal, l'autre traité. Les variations observées déjà à l'état normal risquent trop d'enlever toute signification aux résultats obtenus.

1° *Action de la surrénale sur le seuil gustatif du glucose.*

a) *Action de la désoxycorticostérone.* — Pour étudier l'action de l'acétate de désoxycorticostérone sur le seuil gustatif du glucose, j'ai utilisé des Souris. Mes résultats expérimentaux m'ont montré que l'hormone corticosurrénale possède une action très nette sur la concentration à laquelle les

Tableau XXI

Concentration liminaire en grammes o/o à laquelle est reconnu le glucose.

Souris nos	Normale	Avec désoxycorticostérone
LX	0,70	0,40
LXI	1,00	0,40
LXIII	0,80	0,20
LXIV	0,90	0,60
Moyennes	0,85	0,40

animaux sont capables de reconnaître la solution glucosée de l'eau. Le tableau XXI donne les chiffres obtenus.

Les animaux reçoivent 7 mg. d'acétate de désoxycorticostérone en 7 fois, répartis sur une période de 7 jours.

Sous l'action de la désoxycorticostérone, on constate un abaissement

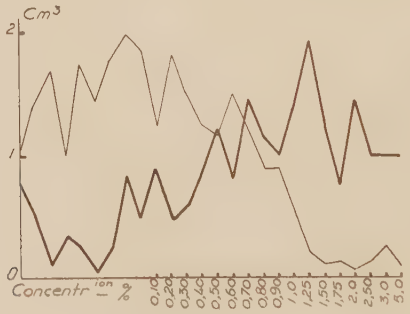


Fig. 24. — Comparaison des seuils gustatifs du même animal à l'état normal et après administration de désoxycorticostérone (Fig. 25).

du seuil gustatif du glucose qui passe de 0,85 o/o chez les animaux normaux à 0,40 o/o chez les animaux traités, diminution du seuil qui atteint environ 50 o/o. L'animal qui reçoit la désoxycorticostérone est donc capable de reconnaître le glucose dans une solution à 4 parties pour 1.000, tandis que le même animal dans son état normal ne le reconnaissait qu'à partir de 8 parties pour 1.000.

Les deux courbes (fig. 24 et 25) indiquent d'une part la marche des deux expériences complètes pour l'animal LXI et d'autre part montrent comment sont faites les mesures des seuils d'après la lecture des graphiques de consommation quotidienne.

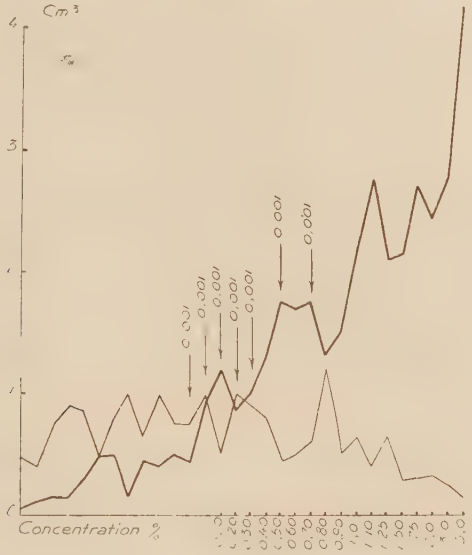


Fig. 25.

2° *Action de la surrénalectomie.*

Ces expériences furent pratiquées sur des Rats. Après une première détermination du seuil du glucose des animaux à l'état normal, une deuxième mesure était faite sur les animaux surrénalectomisés bilatéralement. Malgré un certain nombre d'échecs par suite de la mort des animaux opérés, j'ai pu obtenir des survies suffisantes pour avoir des résultats satisfaisants. Le tableau XXII donne les résultats numériques de ces expériences.

TABLEAU XXII

Concentration liminaire en grammes o/o à laquelle est reconnu le glucose.

Rats nos	Normal	Surrénalectomisé
100	1,00	0,40
101	1,50	0,60
102	1,30	0,30
103	1,10	0,30
Moyennes	1,22	0,40

La surrénalectomie modifie également le seuil gustatif des animaux pour le glucose. Les valeurs moyennes qui montrent un seuil normal de 1,22 o/o tombent à 0,40 o/o après la surrénalectomie. Cependant, à côté de ce fait, j'ai pu constater une autre particularité. Les animaux normaux, au cours de l'expérience de mesure du seuil, consommaient dans les concentrations sub-liminaires du glucose environ 12 à 13 cm^3 d'eau ordinaire et 5 cm^3 de solution glucosée. Quand la concentration liminaire était atteinte, la consommation d'eau tombait à 5 puis à 1 ou 2 cm^3 par jour, tandis que la solution glucosée était prise en quantités croissantes, passant très rapidement de 15 à 25-30 cm^3. Chez les animaux surrénalectomisés, après l'opération, aux concentrations sub-liminaires la solution glucosée n'était consommée que pour 1 ou 2 cm^3 et la consommation d'eau ordinaire montrait une chute assez rapide aux environs de 5 à 6 cm^3. Quand la concentration liminaire était atteinte, la consommation d'eau tombait aux environs de 2 cm^3, mais la consommation de solution glucosée ne dépassait pas 4 à 6 cm^3. Cette constatation confirme donc mes résultats antérieurs, montrant que la surrénalectomie, même si elle abaisse le seuil gustatif du glucose, n'en diminue pas moins d'une façon considérable la consommation globale du glucose.

3° *Action de la thyroxine sur le seuil gustatif du glucose.*

Les expériences, pratiquées sur des Souris, consistèrent en la détermination des seuils gustatifs pour le glucose après administration de 3 mg. de thyroxine en 6 injections sous-cutanées, pendant une période de 7 jours.

Tableau XXIII

Concentration liminaire en grammes o/o à laquelle est reconnu le glucose.

Souris nos	Normal	Thyroxine
LXIX	1,10	0,30
LXX	0,40	0,30
LXXI	0,50	0,40
LXXII	0,50	0,30
Moyennes	0,62	0,32

Le tableau XXIII, qui donne les résultats que j'ai ainsi obtenus, indique que la thyroxine provoque également de nettes modifications du seuil gustatif pour le glucose. Il se produit un abaissement du seuil parfois très important (de 1,10 à 0,30 chez l'animal LXIX), dont le résultat moyen fait passer le seuil de la valeur normale de 0,62 o/o à 0,32 o/o après thyroxine.

Les figures 26 et 27 indiquent les graphiques de l'expérience pour l'animal LXIX.

4° *Action de l'insuline sur le seuil gustatif du glucose.*

Ces expériences furent faites à la fois sur des Souris et des Rats. Les Souris reçurent 28 unités d'I. P. Z. en 11 injections, réparties sur une période de 15 jours. L'insuline provoqua des changements appréciables dans le seuil gustatif pour le glucose, habituellement dans le sens d'une augmentation du seuil, mais chez l'animal LV, j'ai pu observer un chan-

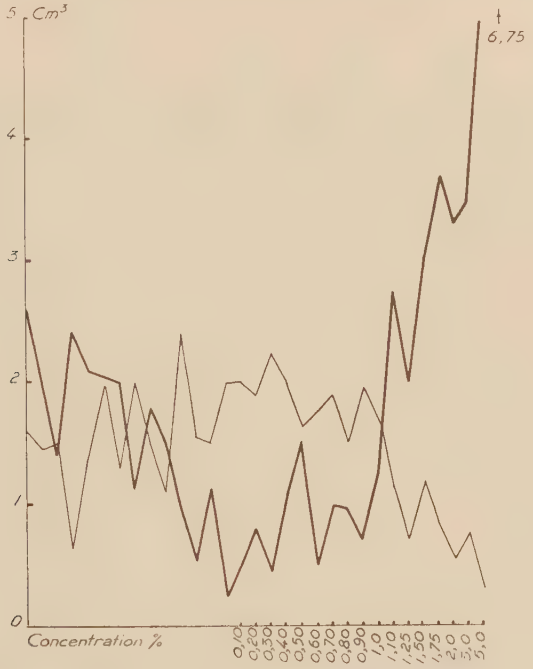


Fig. 26. — Comparaison des seuils gustatifs du même animal à l'état normal et après administration de thyroxine (Fig. 27).

gement en sens inverse (0,55 o/o chiffre normal à 0,3o o/o après insuline). La valeur moyenne (que j'ai cependant calculée à titre d'indication) donne les chiffres suivants : 0,67 o/o à l'état normal, et 0,81 o/o après insuline. Ces expériences soulignent, entre autre choses, l'importance d'une étude des seuils comparés pratiquée sur le même animal. Les variations individuelles sont d'une telle intensité dans cette série expérimentale, que, sans cette précaution, il serait difficile d'apprécier les modifications observées à leur juste valeur.

Dans mes expériences sur les Rats, j'ai administré aux animaux 142 unités d'I. P. Z. en 20 injections sous-cutanées, réparties sur 22 jours. Chez ces animaux également, j'ai retrouvé une action très nette de l'I. P. Z. sur les seuils gustatifs pour le glucose.

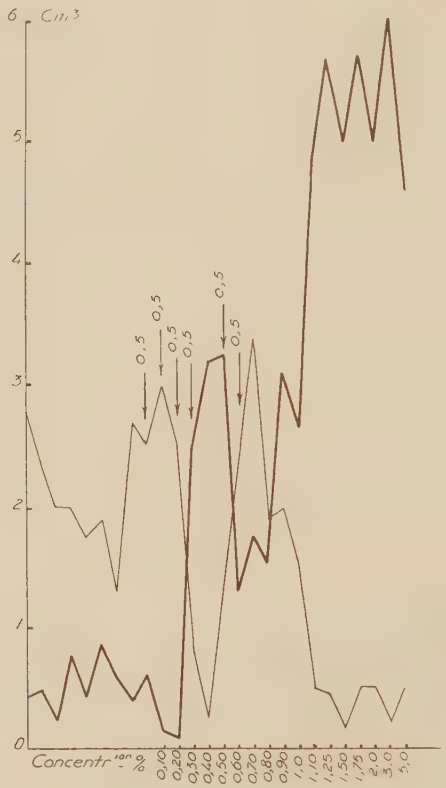


Fig. 27.

Tableau XXIV

Concentration liminaire en grammes o/o à laquelle est reconnu le glucose.

Souris nos	Normal	Insuline
L	0,75	0,90
LI.	0,25	0,55
LIV	1,20	1,50
LV	0,55	0,30
Moyennes	0,67	0,81
Rats nos		
300	0,80	1,50
301	0,60	1,30
302	1,30	2,50
Moyennes	0,90	1,77

Les Rats, chez qui l'expérience a pu être menée à son terme, ont tous montré une élévation appréciable de la concentration à laquelle ils reconnaissaient le glucose. La valeur moyenne normale de 0,90 o/o est ainsi passée à 1,77 o/o après insuline.

* * *

L'impossibilité de me procurer des extraits hypophysaires en quantité suffisante m'a empêché d'étudier les modifications possibles des seuils gustatifs sous l'action de l'hypophyse.

* * *

Malgré le nombre assez limité des expériences et malgré des résultats parfois difficiles à classer, un fait de première importance ressort de l'ensemble de ces constatations. Les hormones qui, expérimentalement, modifient l'appétit des animaux pour les glucides, modifient également le seuil gustatif de ces animaux pour le glucose. Les modifications de l'appétit glucidique sont donc accompagnées de modifications périphériques, au niveau d'un appareil sensoriel tel que le goût.

Ces constatations posent un problème important et difficile à résoudre. A quoi correspondent physiologiquement ces modifications du goût? Et quelle est leur origine physiologique? Il semble bien que les modifications du seuil gustatif soient directement liées à l'administration de subtances spéciales, telles les hormones entre autres, et que, d'autre part, elles soient en relation étroite avec les modifications de l'appétit lui-même. Richter (1939) a fait à ce sujet des constatations très intéressantes. Les Rats surrénalectomisés manifestent une très nette augmentation de l'appétit pour le NaCl et, par ailleurs, il existe chez les animaux surrénalectomisés des changements très importants du seuil gustatif pour le NaCl. Le seuil est fortement abaissé et tandis que le Rat normal distinguait le NaCl en solution à 1 partie pour 2.000 d'eau, le Rat surrénalectomisé commençait à le reconnaître en solution à 1 partie pour 33.000. A l'occasion de ces expériences, Richter discute le mécanisme même de cette modification du seuil gustatif. Il constate ainsi que les Rats surrénalectomisés montrent une préférence pour le sel même en quantité minime, avant qu'ils puissent avoir la possibilité de constater les effets bienfaisants de l'ingestion de grandes quantités de NaCl. Ce fait indique que l'augmentation de la consommation de NaCl doit dépendre d'un trouble de l'appétit pour le sel plutôt que d'un processus d'essai et d'erreur résultant d'un soulagement des symptômes de l'insuffisance ou d'un désagrément après ingestion de sel. Richter conclut en admettant que les récepteurs gustatifs doivent subir des changements chimiques qui altèrent le goût pour le sel.

Mes expériences montrent qu'il se produit des phénomènes assez semblables en ce qui concerne les troubles de l'appétit glucidique. Certaines hormones provoquent l'augmentation de la consommation glucidique chez les animaux qui les reçoivent et ces mêmes hormones se montrent susceptibles de provoquer chez les animaux des changements dans la capacité de reconnaître par le goût ces glucides.

Les résultats que j'ai obtenus ne me permettent pas jusqu'à présent d'établir si l'augmentation de l'appétit s'accompagne toujours d'abaissement ou d'une augmentation du seuil gustatif. Mais ce qui semble bien établi, c'est qu'il existe des modifications importantes au niveau de l'appareil gustatif, qui indiquent clairement que les récepteurs sensoriels du goût interviennent dans le mécanisme de l'appétit.

Quel est le mécanisme même de ces modifications gustatives? S'agit-il de processus purement chimiques ou purement nerveux? Jusqu'à présent, mes expériences ne me permettent pas de me prononcer sur ce point. Cependant il semble bien que l'origine neuro-hormonale doive être retenue : je montrerai ultérieurement, en effet, l'importance de certains facteurs nerveux dans le déterminisme de l'appétit et il n'est pas impossible qu'entre les centres végétatifs responsables des modifications de consommation glucidique et les centres nerveux rhinencéphaliques, il y ait des corrélations suffisantes pour expliquer l'association étroite des modifications de l'appétit et des modifications du goût.

CHAPITRE IV

ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR LE TAUX GLYCÉMIQUE

La variation glycémique est un des premiers facteurs qui semblent susceptibles d'intervenir dans le mécanisme intime de l'appétit pour les glucides. Cannon, à la suite des travaux de Bulatao et Carlson, admet ainsi que la glycémie règle la faim ou le rassasiement, par l'intermédiaire des contractions gastriques.

Le rôle de l'hypophyse, du pancréas insulaire, de la surrénale et de la thyroïde dans l'équilibre glycémique est classiquement connu. Pour l'intelligence des chapitres suivants, je rappellerai brièvement ici ces différentes actions en y ajoutant pour certains points, le résultat de mes propres constatations expérimentales (1).

a) Action du pancréas endocrine.

L'effet caractéristique de l'insuline est l'hypoglycémie, qui se produit aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal diabétique.

La pancréatectomie totale provoque une hyperglycémie très forte. Même subtotale, elle produit encore chez le Rat une hyperglycémie progressive, bien que les animaux puissent alors se maintenir en bonne santé apparente (Shapiro et Pincus, 1936).

Comme je l'ai déjà exposé, en raison de l'impossibilité expérimentale d'enlever le pancréas en totalité chez le Rat, et en raison des troubles qu'apporte la suppression de la sécrétion exocrine de la glande, j'ai utilisé la destruction chimique du tissu langerhansien par l'*alloxane*. Ce diabète chimique produit également des modifications glycémiques importantes.

Dunn et Mac Letchie (1943), dans leur étude originale sur le diabète expéri-

(1) Je rappelle que la glycémie normale du Rat blanc oscille aux environs de 1 gr. à 1 gr. 50 o/oo avec de légères variations nycthémérales (Pitts, 1943).

mental par l'alloxane chez le Rat, rapportent que tous les animaux montrèrent de la glycosurie et de l'hyperglycémie avec des doses totales d'alloxane de 300 mg./kg. environ. Cette hyperglycémie variait entre 1 g. 80 o/oo, 3 g. 82 o/oo et 6 g. o/oo, certaines de ces valeurs persistant malgré l'administration d'insuline. Dubost et Bovet (1944) ont confirmé ces résultats : en administrant aux Rats 2 injections sous-cutanées de 1 g./kg. d'alloxane, à 24 heures d'intervalle, ils constatent :

1) une chute précoce de la glycémie, qui donne des valeurs de o g. 40 à o g. 70 o/oo ;

2) une hyperglycémie consécutive, à peu près constante (80 o/o) 48 heures après le début de l'expérience. La glycémie atteint alors des valeurs de 2 à 5 g. o/oo. La glycosurie est intense et suit la courbe de la glycémie ;

3° enfin, il survient, au moment de la mort de l'animal, une baisse brutale de la glycémie.

J'ai moi-même constaté l'hyperglycémie des Rats traités par l'alloxane. Dans l'ensemble, mes constatations sont en tous points semblables à celles des auteurs précités. Cependant, j'ai obtenu des chiffres encore plus élevés puisque chez le Rat 411, la glycémie dépassait le taux de 14 g. o/oo.

b) Action de la surrénale.

L'adrénaline est un principe hyperglycémiant universellement utilisé en physiologie.

La surrénalectomie entraîne une chute du taux glycémique (Bierry et Malloizel, 1908, Porges, 1909) qui s'observe très nettement chez le Rat (Cori et Cori, 1927, Wyman et Walker, 1929).

Chez cet animal, après surrénalectomie, l'hypoglycémie est surtout notable après un jeûne de 48 heures.

Je reproduis un tableau comparatif (tableau XXV) des taux glycémiques de Rats normaux et surrénalectomisés, après des intervalles variés de jeûne (d'après Long, Katzin et Fry, 1940).

Tableau XXV

	Nombre de Rats	Long. du jeûne en heures	Glyc. mg. o/o	Nombre de Rats	Long. du jeûne en heures	Glyc. mg. o/o	Nombre de Rats	Long. du jeûne en heures	Glyc. mg. o/o
Normaux .	10	0	124 ± 3	10	24	72 ± 2	7	48	80 ± 3
Surrénalectomisés .	7	0	97 ± 4	13	24	54 ± 4	4	48	30 ± 2

L'extrait cortico-surrénal, la « cortine », élève le taux du sucre sanguin bien que son action soit différente de celle de l'adrénaline ; elle favorise le dépôt de glycogène hépatique et musculaire, ainsi que sa restauration après fatigue, alors que l'adrénaline produit l'effet inverse (Britton et Silvette, 1932).

J'ai pu moi-même, après d'autres auteurs, constater l'action de la désoxycorticostérone sur le taux glycémique à la fois chez l'Homme et chez les Rats. Chez le Rat, il se produit une hyperglycémie nette, assez lente et assez durable. Chez l'Homme, l'hyperglycémie est également appréciable et peut même servir en

clinique d'épreuve d'hyperglycémie provoquée (Kohler et Fleckenstein, 1943).

Long, Katzin et Fry (1940) ont rapporté une augmentation de 30 o/o de la glycémie après injection d'extrait cortico-surrénal. Voici quelques-uns de leurs résultats (tableau XXVI).

Tableau XXVI

Nombre de Rats	Longueur du jeûne en heures	Total d'extrait injecté en cm³	Glycémie en mg. o/o	Remarques
5	24	0	63 ± 6	Témoins.
7	48	0	80 ± 3	Témoins.
12	32	8	95 ± 1	1 cm³ extrait par heure.
14	36-54	12	95 ± 2	1 cm³ extrait par heure.

c) Action de la thyroïde.

La thyroïde est considérée comme une glande endocrine hyperglycémiante (Eppinger, Folta et Ruddinger, 1908, Bodansky, 1924, Zunz et La Barre, 1931).

J'ai pu constater l'action hyperglycémiante de la thyroxine chez le Rat. L'hyperglycémie est assez lente et graduelle, et reproduit assez bien la courbe glycémique du Chien observée par Zunz et La Barre.

Chez l'animal thyroïdectomisé, on constate de l'hypoglycémie (Bodansky, Werner, Parhov et Derevici) et les états d'hypothyroïdie s'accompagnent d'une tolérance plus grande pour les hydrates de carbone.

d) Action de l'hypophyse.

L'hypophyse tient le métabolisme des glucides sous sa dépendance, soit directement, soit indirectement.

L'hypophysectomie provoque :

1) une grande sensibilité à l'insuline (Houssay et Magenda, 1924 ; Gliling et collab., 1927) ;

2) des convulsions hypoglycémiques qui surviennent pendant le jeûne (Braier, 1931) ;

3) une hypoglycémie, légère à l'état normal, susceptible de se transformer rapidement en hypoglycémie sévère.

Bennett (1936) donne les résultats suivants chez le Rat :

— Rats témoins, à jeûn (11), glycémie o/o : 80 ± 1,5.

— Rats hypophysectomisés, à jeûn (10), glycémie o/o : 51 ± 1,3.

L'injection d'extrait anté-hypophysaire entraîne de l'hyperglycémie et de l'hyperglycosurie, et peut réaliser un véritable état diabétique chez le Chien normal (hyperglycémie, glycosurie, cétonurie, hyperlipidémie) (Houssay, Biasotti et Rietti, 1933).

Les travaux d'Évans et de ses collaborateurs (1932), de Beauman et Marine (1932), de Barnes et Regan (1933), confirmèrent cette action diabétogène. Ultérieurement, Young (1937), Campbell et Best (1938), Dohan et Lukens (1939) établirent expérimentalement l'existence d'un diabète hypophysaire persistant, dont la production serait attribuée à l'activité de la « contra-insuline ».

L'extrait anté-hypophysaire produit en 24 heures, chez le Rat adulte, l'appa-

rition d'une courbe de tolérance au glucose de type diabétique (Harrisson et Harrisson, 1942).

Les extraits post-hypophysaires totaux, la pitressine, la pitocine déterminent de l'hyperglycémie et parfois de la glycosurie (Borchardt, 1908 ; Bacq et Dworkin, 1930).

Le maximum est obtenu 3 à 10 minutes après l'injection intraveineuse et la réaction dure environ 2 heures.

Tableau XXVII

	Avant la post-hypophyse	Après la post-hypophyse			
		15′	30′	45′	75′
Rats normaux (6).	1,21	1,83	1,24	0,88	1,93
Rats sympathectomisés (5). . .	1,08	1,51	1,83	1,48	0,92
Rats surrénalectomisés (8). . .	1,06	1,42	0,78	0,85	0,81

Je reproduis dans le tableau XXVII les résultats que j'ai obtenus par injection sous-cutanée d'extrait post-hypophysaire total, sur la glycémie des Rats normaux, surrénalectomisés et sympathectomisés (1944).

L'extrait post-hypophysaire détermine chez le Rat une hyperglycémie nette, transitoire, et évoluant en deux phases hyperglycémiques, séparées vers la 45e minute par une courte phase hypoglycémique. D'autre part, ni l'inhibition du sympathique, ni la surrénalectomie n'empêchent l'hyperglycémie. Elles modifient cependant l'allure de la courbe.

* * *

Cette revue, volontairement très succincte, de l'action des différents facteurs endocriniens sur le taux glycémique, va me permettre de dresser un tableau comparatif (tableau XXVIII) de ces actions et des actions endocriniennes sur l'appétit pour les glucides.

Tableau XXVIII

	Glycémie	Appétit glucidique
Insuline.	diminuée	augmenté
Alloxane	augmentée	augmenté
Thyroxine	augmentée	augmenté
Thyroïdectomie	diminuée	diminué
Désoxycorticostérone	augmentée	augmenté
Surrénalectomie	diminuée	diminué
Adrénaline	augmentée	diminué puis augmenté
Anté-hypophyse	augmentée	diminué
Post-hypophyse	augmentée	diminué puis augmenté
Hypophysectomie	diminuée	diminué

Parmi les facteurs qui entraînent de l'hypoglycémie, il faut ranger : l'insuline, la thyroïdectomie, la surrénalectomie, l'hypophysectomie. Parmi les facteurs hyperglycémiants, se trouvent : l'alloxane, la thyroxine, la désoxycorticostérone, l'adrénaline, l'anté-hypophyse, la post-hypophyse.

Si l'on veut bien comparer les actions glycémiques de ces facteurs à leurs actions respectives sur l'appétit glucidique, que j'ai établies dans la première partie, *il est évident qu'il n'existe pas de relation simple entre le taux glycémique et le taux de l'appétit.* On ne constate pas, en particulier, que l'hypoglycémie corresponde toujours à un appétit glucidique augmenté et l'hyperglycémie à une diminution de cet appétit. Bulatao et Carlson (1924), prenant comme hypothèse de travail que l'hypoglycémie insulinique provoque chez l'Homme une augmentation de la faim, firent une série d'expériences pour essayer d'établir que les contractions gastriques de la faim étaient dues à l'hypoglycémie. Leurs résultats montrèrent que l'administration d'insuline provoque ou augmente les contractions gastriques, que le glucose diminue ou inhibe les mêmes contractions quand elles existent. Partant en grande partie de ces données, Cannon (1939) semble admettre, comme principal mécanisme de la faim, les variations du taux glycémique, l'hypoglycémie entraînant la sensation de faim (à la suite des contractions gastriques), l'hyperglycémie produisant l'arrêt de la sensation de faim. Cependant, Scott (1938) a soutenu, à la suite d'expériences exécutées chez l'Homme, qu'on n'observe aucune relation causale entre la glycémie et les contractions gastriques de la faim.

Mes expériences viennent confirmer le point de vue de Scott. Il n'existe pas de relation causale directe entre le taux glycémique d'un animal et sa consommation spontanée de glucides. S'il existe un mécanisme physiologique directement responsable de ces variations de l'appétit glucidique, il doit donc être recherché ailleurs que dans des variations du taux glycémique de l'animal.

CHAPITRE V

ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR L'ACTIVITÉ AMYLASIQUE DU SÉRUM

Si la glycémie n'a pas de rapport direct avec les variations de l'appétit, il peut se produire cependant, au niveau du sang, certaines variations des activités enzymatiques, peut-être susceptibles d'expliquer les faits observés. C'est pourquoi j'ai recherché si les modifications de l'activité amylasique du sérum montraient des relations causales avec les variations de l'appétit.

Le sérum sanguin en effet contient, dans la plupart des espèces, une amylase capable de transformer l'amidon ou le glycogène en substances réductrices. Sa signification n'est pas encore bien connue. Cependant, des expériences montrant une chute de l'activité amylasique du sérum à la suite de la pancréatectomie et le retour au taux normal par administration d'insuline (Markowitz et Hough,

1921), ont suggéré l'idée que cette amylase devait avoir quelque rapport avec le contrôle endocrinien du métabolisme des hydrates de carbone.

Cope, Hagstromer et Blatt (1938), Cope, Kapnick, Lambert, Pratt et Verlot (1939) ont étudié les rapports des fonctions endocriniennes et de l'activité amylasique. Leurs travaux, qui portèrent surtout sur le Chien et accessoirement sur le Lapin, ont donné les résultats suivants : l'hypophysectomie totale chez le Chien provoque une augmentation de l'activité amylasique du sérum qui double son taux normal. Chez le Chien dont l'hypophyse antérieure est laissée intacte mais avec lésion du lobe postérieur et de la tige pituitaire provoquant un diabète insipide permanent, on n'observe aucun changement de l'activité amylasique du sérum. L'injection de l'extrait anté-hypophysaire au Chien normal amène une chute de l'activité amylasique. Cependant, chez le Lapin, l'hypophysectomie entraîne un résultat opposé à celui qui est observé chez le Chien : il y a chute de l'activité amylasique du sérum.

La pancréatectomie provoque chez le Chien une diminution de l'activité amylasique, qui peut être ramenée à la normale par administration d'insuline Chez le Chien pancréatectomisé-hypophysectomisé, l'activité amylasique reste dans les limites normales.

L'administration d'insuline, quand elle provoque une hypoglycémie durable, provoque une diminution de l'activité amylasique chez le Chien et chez le Lapin.

L'insuffisance cortico-surrénale du Chien amène une augmentation de l'activité amylasique du sérum, et l'extrait cortico-surrénal et l'acétate de désoxycorticostérone diminuent tous deux l'élévation amylasique du Chien surrénalectomisé.

Chez le Chien normal, l'acétate de désoxycorticostérone produit une diminution légère mais significative de l'activité amylasique du sérum.

Par contre, chez les Lapins surrénalectomisés, on n'observe pas d'augmentation de l'activité amylasique, mais chez la moitié environ des animaux opérés, il y a une chute très nette, Montigel et Verzar (1943) ont, par ailleurs, signalé la diminution de l'amylase du sérum après surrénalectomie et son retour au taux normal par la désoxycorticostérone.

L'adrénaline, considérée par Cohen (1924) comme diminuant l'activité amylasique, amène d'après Cope soit une augmentation légère, soit le maintien au taux normal et ce, aussi bien chez le Chien normal que chez le Chien hypophysectomisé.

Enfin, la thyroïdectomie et l'hormone thyroïdienne ne produisent chez le Chien et le Lapin que des fluctuations non significatives du système amylasique. Aucune tendance nette soit vers la diminution, soit vers l'augmentation ne peut être enregistrée

A la suite de ces travaux, Cope et ses collaborateurs indiquent, en plus, que les modifications de l'activité amylasique s'installent lentement dans l'organisme. Le système enzymatique ne se montre pas être un mécanisme labile à fluctuations rapides.

Ne possédant aucune référence précise sur l'activité amylasique du sérum du Rat, j'ai repris une partie de ces expériences sur cet animal, et souvent mes résultats ont été plus ou moins en opposition avec les données antérieures de Cope.

Technique expérimentale.

J'ai utilisé pour la mesure de l'activité diastasique du sérum une micro-méthode, dérivant de la méthode de Somogyi (1938). Le principe de la méthode est le suivant :

A une quantité déterminée de sérum, on ajoute une quantité connue d'amidon. On détermine par dosage la quantité de substances réductrices ainsi formées pendant un temps donné.

Réactifs. — 1° Solution d'amidon : j'ai utilisé une solution d'amidon à 15 gr. o/oo préparée avec de l'amidon soluble R. P. L'amidon finement pulvérisé est mélangé à l'eau. On conserve sous toluène.

2° Solution tampon :

NaCl	10 gr.
HCl N/10	3 cm³
H²O q. s.	1.000 cm³

Dosage. — Dans un tube de 14 à 16 mm. de diamètre, on mélange 6 cm³ de solution d'amidon et 3 cm³ de solution tampon, et on met au bain-marie à 40°. Après quelques minutes, quand le liquide a pris la température de B.-M., on ajoute 1 cm³ de sérum. Le tube est bouché et retourné pendant quelques instants. On opère alors un premier prélèvement pour dosage des substances réductrices. Le mélange est ensuite placé à l'étuve à 40° pendant 30 minutes. A ce moment, on effectue un deuxième prélèvement pour nouveau dosage des substances réductrices.

Les substances réductrices ont été dosées selon la technique de HAGEDORN et JENSEN.

La quantité de substances réductrices, obtenue par la différence entre le deuxième dosage et le premier dosage, représente le pouvoir réducteur du sang exprimé en glucose. C'est ce qu'on appelle l'*activité diastasique* que l'on exprime en milligrammes o/o.

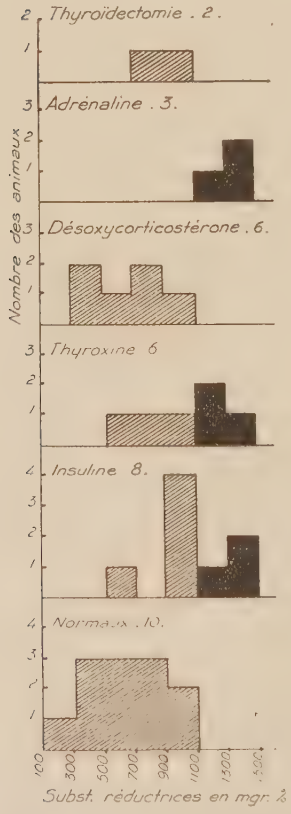


Fig. 28. — Fréquences groupées des différents taux de l'activité amylasique du sérum.

J'ai observé de grandes variations de l'activité diastasique chez des animaux soumis à la même expérience.

Je donnerai d'abord mes résultats numériques (tableau XXIV) puis les résultats comparatifs en les exposant dans un graphique montrant les fréquences groupées (fig. 30).

Dans ces expériences, tous les animaux (sauf un groupe marqué : néant) recevaient 3 cm³ d'une solution à 20 o/o de glucides variés, administrés par sonde gastrique, 1 heure avant la détermination de l'activité amylasique.

Les Rats témoins, qu'ils aient absorbé du glucose, du maltose ou du lactose, ou bien, au contraire, qu'ils soient à jeun, montrent des taux d'activité amylasique qui restent relativement comparables. Ces résultats confirment certaines données antérieures qui établissaient déjà que ni l'ingestion d'aliments, ni le jeûne, ni le glucose n'altéraient l'activité amylasique du sérum du Chien.

Les Rats traités par l'insuline reçoivent 2 fois 10 unités d'I. P. Z. Dans ces conditions, l'activité amylasique après ingestion de maltose ou de lactose, se montre assez nettement augmentée.

Les Rats traités par l'acétate de désoxycorticostérone reçoivent 14 mg. de produit en 9 jours. L'activité amylasique ne se montra pas influencée et les chiffres ainsi obtenus ne

TABLEAU XXIX

Mesure de l'activité amylasique du sérum des Rats.

Facteurs endocriniens	Sucre ingéré	Activité amylasique (mgr. o/o)
Témoins	Glucose	810 170 (1)
	Néant	710 730
	Maltose	920 920 670 470
	Lactose	630 450 420 610
Insuline	Maltose	1.210 1.480 970 600
	Lactose	1.340 1.090 1.020 900
Désoxycorticostérone	Maltose	330 880 670
	Lactose	950 810 490
Adrénaline	Glucose	1.180 1.400 1.300
Thyroxine	Glucose	950 1 100 1.160
	Maltose	630 1.030 1.340
Thyroïdectomie	Maltose	750 1.020

(1) C'est la seule valeur anormalement basse que j'ai trouvée, malgré l'état physiologique satisfaisaut de l'animal.

donnent aucune différence significative avec les chiffres d'activité amylasique normale.

Les animaux traités par l'adrénaline reçoivent 3/10 de milligramme en 2 fois à 2 heures d'intervalle. L'activité amylasique se montra très fortement augmentée chez les 3 Rats traités.

La thyroxine fut administrée de la façon suivante : 3 mg. répartis sur une période de 14 jours, en injection de 1/4 de milligramme. Dans l'ensemble, qu'il s'agisse de Rats ayant ingéré du glucose ou du maltose, l'activité amylasique fut assez nettement augmentée.

Enfin, la thyroïdectomie, pratiquée 20 jours avant la détermination, montra chez les deux animaux survivants, une légère augmentation de l'activité amylasique après ingestion de maltose.

Le graphique des fréquences groupées situe l'ensemble de ces résultats l'un par rapport à l'autre (fig. 28).

* * *

Mes résultats montrent donc d'assez nettes différences avec les constatations des auteurs précédents. Il ne faut vraisemblablement en conclure qu'à la grande variation des systèmes enzymatiques d'une espèce à une autre, et peut-être aux variations spécifiques des actions endocrines sur les facteurs enzymatiques. Cope avait d'ailleurs déjà montré de tels exemples dans ses études comparatives du Chien et du Lapin.

* * *

Tableau XXX

Activité amylasique.

Facteurs endocriniens	Résultats de Cope et collab.		Résultats personnels	Modification de l'appétit
	Chiens	Lapins	Rats	Rats
Hypophysectomie	augmentée	diminuée		diminué
Anté-hypophyse	diminuée			diminué
Post-hypophyse	inchangée			diminué puis augmenté
Surrénalectomie	augmentée	diminuée 50 o/o des cas		diminué
Désoxycorticostérone	diminuée		pas de variations nettes	augmenté
Adrénaline	augmentation légère		augmentée fortement	diminué puis augmenté
Insuline	diminuée		augmentée	augmenté
Pancréatectomie	diminuée			augmenté
Thyroïde	fluctuations		augmentée	augmenté
Thyroïdectomie	fluctuations		augmentée	diminué

Un autre point important, qui ressort de ces données expérimentales, est qu'il ne semble pas y avoir de relation directe entre l'activité amylasique du sérum et l'appétit de l'animal pour les glucides. Cette constatation ressort à l'évidence de l'étude du tableau comparatif XXX où j'ai résumé l'ensemble de mes résultats et ceux de Cope en regard des actions endocriniennes sur l'appétit.

Les variations de l'activité amylasique du sérum ne peuvent donc pas être considérées comme un facteur agissant directement sur les modifications de l'appétit glucidique sous l'influence des perturbations endocriniennes.

CHAPITRE VI

ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DES GLUCIDES

Comme on vient de le constater, ni les variations du taux glycémique, ni les variations du taux amylasique du sérum ne montrent de rapports suffisamment étroits avec les modifications de la consommation glucidique, pour qu'on puisse les considérer comme la modification physiologique primitive, responsable de la variation de consommation. Aussi était-il nécessaire que je recherche si, au niveau même du tube digestif, il n'existait pas de phénomène physiologique susceptible d'expliquer les faits observés, et en particulier si l'absorption par l'intestin présentait quelque rapport avec les modifications de la consommation alimentaire.

Des trois segments principaux du tube digestif, estomac, intestin grêle, gros intestin, l'intestin grêle est le plus actif dans l'absorption. Le gros intestin a surtout pour fonction de résorber l'eau du bol fécal. Quant à l'estomac il semble que son rôle soit minime dans l'absorption des glucides. Dans la revue qu'ils font en 1933, sur l'absorption gastrique des glucides, Maddock, Trimble et Carey notent que la plupart des recherches ont montré que ni le glucose, ni le sucre ne sont absorbés par l'estomac. Des expériences de Macleod, Magee et Purves en 1930, sur des Rats uréthanisés, amènent à la conclusion que peu ou pas de glucose n'est absorbé par l'estomac lié au pylore.

Maddock, Trimble et Carey arrivent d'ailleurs à la même conclusion en ne trouvant pas de changement dans le sucre du sang venant de l'estomac (veine gastrique) de Chiens nourris de glucose, 99 o/o du glucose peuvent être ainsi récupérés après des périodes d'absorption de 1 à 2 heures. La notion actuellement admise par tous est que la quantité de sucre absorbé par l'estomac en digestion normale est tout-à-fait insignifiante. Toute l'absorption des glucides se fait donc pratiquement par l'intestin grêle. L'étude de cette absorption peut se faire par l'emploi de segments d'intestin isolés de l'animal ou par la technique des anses de Thiry, plus ou moins modifiée. On s'est également servi de la détermination de la glycémie pendant l'absorption. Cependant la meilleure méthode est incontestablement celle qui utilise la totalité du tube digestif de l'animal vivant, non anesthésié (méthode de Cori).

Aussi n'est-il pas étonnant que, selon les techniques utilisées, les résultats varient beaucoup d'un auteur à l'autre.

L'anesthésie, la section de l'intestin utilisée, l'état et l'âge de l'animal n'ont pas été pris en considération dans l'évaluation de beaucoup de données. Bien que

Cori (1931) ait établi que la courbe glycémique n'était pas une mesure du taux d'absorption, Magee et Reid (1931) trouvèrent cependant que les augmentations de pourcentage des courbes glycémiques étaient en accord avec les coefficients d'absorption obtenus chez des animaux anesthésiés ou non. Si cette conclusion est applicable à leurs expériences particulières, elle n'a pas été néanmoins retenue comme loi générale.

Je vais rapidement exposer ce que l'on sait des différents facteurs qui interviennent dans l'absorption intestinale :

1° *Absorption des différents sucres.* — Les différents glucides ne sont pas tous absorbés au même taux. D'après les travaux de Nagano (1902), Röhmann et Nagano (1903), Cori (1925), Verzar (1935) et Feyder et Pierce (1935), on peut conclure que les disaccharides sont absorbés plus lentement par l'intestin que les monosaccharides, avec une exception pour le fructose. Le glucose et le galactose sont absorbés approximativement au même taux, qui est beaucoup plus élevé que pour le fructose. D'autre part, les disaccharides, saccharose et maltose sont absorbés plus vite que le lactose. Dans des solutions contenant à la fois glucose et galactose, le glucose est absorbé plus vite que le galactose.

2° *Absorption en fonction du temps.* — Cori (1925) fit ingérer à des Rats des quantités connues d'hexoses et de pentoses par tube gastrique et après des intervalles de temps définis, sacrifia les animaux, récupérant le sucre non absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Comme mesure de la quantité de sucre absorbé il utilisa un *coefficient d'absorption*, défini comme la quantité de glucose absorbé par 100 g. de poids et par heure. Le coefficient restait constant d'heure en heure, chez l'animal normal et même après un jeûne prolongé, bien qu'à un taux plus bas (Cori, 1931).

Pierce et ses collaborateurs (1929), Feyder et Pierce (1931), Mackay et Bergman (1933), Pierce (1935) notèrent que l'absorption était maxima dans la première heure et diminuait ensuite.

Je donne un tableau comparatif qui permet de voir les résultats des différents auteurs en ce qui concerne les coefficients d'absorption du glucose (mg. pour 100 g. de poids et par heure) :

	1 heure	2 heures	3 heures
Cori (1925).	196	161	178
Cori et collaborateurs (1929). . .	203	235	220
Pierce et collaborateurs (1929) . .	236	229	168
Feyder et Pierce (1931).	213	191	160

Bien que les travaux de Cori soient demeurés classiques, les résultats de Burget, Moore et Lloyd (1932, 1933), de Ravdin, Johnston et Morrison (1933), de Mackay et Bergman (1933) et de Feyder et Pierce (1935) ne purent pas mettre en évidence une relation linéaire aussi nette entre la quantité de glucide absorbée et le temps. Mackay et Bergman, Pierce et Feyder et Pierce remarquèrent qu'il y avait un accord plus étroit entre la quantité de glucose absorbée par unité de surface que par unité de poids (1).

3° *Absorption en fonction de la concentration.* — Nagano (1902) et Omi (1909), utilisant comparativement des solutions diluées de plusieurs glucides, obtinrent des résultats démontrant que la quantité totale absorbée augmentait avec la concentration, bien que le pourcentage de la quantité totale absorbée diminuât. Cori (1925) montra que le taux d'absorption était indépendant à la fois de la quantité absolue et de la concentration du glucide présent dans l'intestin, ce

(1) C'est pour cette raison que j'ai calculé mes coefficients d'absorption à la fois en fonction du poids et en fonction de la surface corporelle.

qui signifie qu'il n'y a qu'un seul taux d'absorption pour chaque glucide, à l'état normal.

Plus récemment, Mackay et Clark (1941) montrèrent cependant que le taux d'absorption du glucose dépendait en partie de la quantité et de la concentration du sucre dans des conditions d'alimentation forcée avec des solutions concentrées.

* * *

Cette rapide revue suffit à montrer la complexité du problème de l'absorption intestinale des glucides chez l'animal normal. Un enseignement pratique doit tout d'abord en être tiré. Pour obtenir dans les mesures de taux d'absorption intestinale des données cohérentes et susceptibles de comparaison, il est indispensable d'expérimenter dans des conditions toujours identiques à elles-mêmes, en ne laissant subsister comme variable que le seul facteur que l'on désire étudier.

C'est ce que je me suis efforcé d'obtenir lorsque j'ai repris l'étude de l'absorption intestinale des glucides et, en particulier du glucose, en fonction des différents facteurs endocriniens qui m'intéressaient spécialement. Aussi vais-je commencer par décrire la technique expérimentale que j'ai adoptée.

Technique expérimentale

La technique utilisée est empruntée directement à la méthode de Cori (1925), avec quelques modifications de détail utiles à signaler. J'ai utilisé constamment (sauf dans un cas signalé) des solutions de glucides à 20 o/o, fraîchement préparées. Je procédais de la manière suivante :

Les animaux sont laissés à jeun pendant 24 heures, avec libre accès à de l'eau ordinaire. Au moment de l'expérience, ils reçoivent par sonde gastrique (sonde molle en caoutchouc n° 10), adaptée à une seringue de Pravaz calibrée, 3 cm³ exactement mesurés de la solution de glucide, tiédie à 30°. Ils sont ensuite laissés au repos, sans nourriture ni boisson, pendant 1 heure exactement, après quoi ils sont sacrifiés.

Dès que les animaux sont morts, ils sont ouverts et l'œsophage et le rectum sont ligaturés à l'aide de catgut ou de fil et tout le tube digestif est enlevé et déposé dans une boîte de Pétri.

Après avoir éliminé le cæcum, je procède au lavage de l'intestin. Pour cela, j'utilise une seringue de 50 cm³, fixée à un support vertical. La portion terminale de l'intestin est fixée à l'embout de la seringue, l'estomac est fendu au-dessus d'un récipient et je fais passer de l'eau distillée à l'intérieur de l'intestin (un peu moins de 200 cm³). Ces eaux de lavage, additionnées de l'eau de rinçage de la boîte de Pétri et du récipient, sont recueillies dans un ballon jaugé et on complète exactement à 200 cm³. On dose ensuite la quantité de glucide contenue dans les 200 cm³ d'eau de lavage selon la technique de Hagedorn et Jensen, pour les sucres réducteurs.

Dans le cas de sucre non réducteur (saccharose), deux dosages sont pratiqués : le premier sur la solution de lavage et le deuxième sur la même solution après hydrolyse acide à 100° pendant 10 minutes.

La solution primitive de glucide à 20 o/o est toujours dosée selon la technique de Hagedorn et Jensen (après hydrolyse préalable si nécessaire) pour obtenir son titre exact.

La différence entre la quantité de glucide administrée et la quantité restant dans l'intestin, dosée dans l'eau de lavage, donne la quantité de glucide absorbée par l'intestin de l'animal, pendant 1 heure.

On obtient le *coefficient d'absorption intestinale* en divisant ce chiffre, exprimé

en milligrammes de glucide, par le poids de l'animal exprimé en hectogrammes. Le coefficient d'absorption est également calculé en fonction de la surface corporelle de l'animal, en divisant le chiffre glucidique exprimé en milligrammes par la surface exprimée en décimètres carrés.

Pour calculer les surfaces corporelles, j'ai utilisé la formule de Meeh, selon la modification de Rubner (Diack, 1930) :

$$\text{Surface en cm}^2 = 9{,}13 \times P^{2/3}$$

où P représente le poids exprimé en grammes.

Comme je l'ai déjà signalé, tous les dosages de glucides furent effectués par la méthode de Hagedorn et Jensen. J'obtenais ainsi des chiffres de substances réductrices, exprimées en glucose. Pour me permettre d'effectuer les corrections nécessitées par l'utilisation du maltose et du lactose, j'ai effectué une série de dosages de ces glucides en solutions à différentes concentrations et je donne ces résultats dans le tableau XXXI, où chaque chiffre représente la moyenne de 6 dosages.

Tableau XXXI

Pouvoir réducteur du maltose et du lactose exprimé en glucose o/oo.

Maltose		Lactose	
Titre de la solution en gr. o/oo	Pouvoir réducteur exprimé en glucose o/oo	Titre de la solution en gr. o/oo	Pouvoir réducteur exprimé en glucose o/oo
0,50	0,35	0,5	0,30
1,00	0,71	1,0	0,61
2,00	1,48	2,0	1,27
3,00	2,12	3,0	1,91
4,00	2,91	4,0	2,47
5,00	3,34	5,0	2,93

J'ai donc utilisé comme coefficients de correspondance entre le glucose et le maltose, la valeur moyenne de 0,7, et entre le glucose et le lactose, la valeur moyenne de 0,6.

I. — Absorption intestinale des différents glucides chez les Rats normaux.

J'ai étudié à quel taux étaient absorbés les 4 glucides : glucose, maltose, saccharose et lactose, dont je m'étais servi dans mes expériences de choix. J'ai utilisé, pour tous les glucides, une solution à 20 o/o, car j'ai pu constater que cette concentration permettait d'éviter certains désordres physiologiques, tels que la diarrhée entre autres, que peuvent présenter les animaux avec des solutions plus concentrées, et qui rendent alors inutilisables les expériences d'absorption intestinale.

TABLEAU XXXII

Absorption intestinale de Rats normaux.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
				1° *Glucose.*				
1 F	175	2,85	600	342	210	374	214	131
4 F	160	2,69	600	375	223	346	216	127
17 M	152	2,60	579	381	219	349	229	134
18 M	156	2,64	520	333	196	280	179	106
83 F	141	2,47	624	442	252	378	268	153
84 F	160	2,69	624	390	232	290	181	107
Moyennes.			591	377	222	336	216	126
				2° *Maltose.*				
58 F	129	2,33	634	491	272	240	186	103
59 F	149	2,56	634	425	247	360	241	140
60 F	141	2,47	634	449	256	403	285	163
61 F	112	2,12	634	566	299	300	268	141
Moyennes.			634	483	268	326	245	137
				3° *Lactose.*				
54 F	135	2,40	600	444	250	116	86	48
55 F	112	2,12	600	535	283	116	103	54
56 F	121	2,23	600	495	269	20	16	9
57 F	144	2,50	600	416	240	172	119	68
Moyennes.			600	472	260	106	81	45
				4° *Saccharose.*				
420 M	157	2,65	672	428	253	344	219	129
421 M	114	2,14	672	589	314	431	378	201
422 M	147	2,54	672	457	264	471	320	185
423 M	128	2,31	672	525	290	505	394	218
Moyennes.			672	500	280	488	328	183

J'ai donné dans le tableau XXXII les résultats obtenus dans ces expériences d'absorption, dont la durée est uniformément de 1 heure.

Les valeurs que j'ai obtenues pour l'absorption intestinale du glucose en solution à 20 o/o pendant 1 heure, sont tout à fait conformes aux résultats antérieurs obtenus par les différents auteurs (voir le tableau de la p. 346). Le coefficient moyen d'absorption, exprimé en milligrammes de glucose pour 100 gr. de poids corporel est de 216. Ce coefficient, calculé en fonction de la surface du corps, est de 126, chiffre très voisin de la valeur de CLARK et MACKAY (1942) qui obtiennent 116. La différence observée entre leur valeur et la mienne doit d'ailleurs tenir au fait que ces auteurs calculent la surface corporelle à l'aide d'une formule utilisant un coefficient différent de celui de la formule de RUBNER, qui donne des chiffres de surface corporelle supérieurs aux valeurs que j'obtiens.

Le coefficient d'absorption intestinale du maltose atteint la valeur moyenne de 245 mg. par heure pour 100 g. de poids, ce qui représente une valeur supérieure de 13,4 o/o au coefficient du glucose. Le coefficient du maltose en fonction de la surface corporelle est de 137, qui n'est supérieur que de 8,7 o/o au même coefficient pour le glucose. Ces résultats sont donc très voisins des chiffres que j'ai obtenus pour le glucose et ceci n'est pas pour nous surprendre quand on se rappelle que le maltose donne par dédoublement deux molécules de glucose.

Le coefficient d'absorption du lactose est bien inférieur à celui du glucose. J'ai, en effet, obtenu une absorption de 81 mg. pour 1 heure, par 100 g. de poids, ce qui représente une diminution de — 166,6 o/o par rapport à l'absorption du glucose, et en fonction de la surface corporelle 45 mg. par heure, diminution de — 180 o/o par rapport au glucose. Ces résultats sont en accord avec les données de Coryell et Christman (1943) qui trouvent chez les Rats une absorption de lactose de 60 mg. par heure et par 100 g. de poids. Ces auteurs, de plus, semblent attribuer ce taux d'absorption relativement faible à la lenteur de l'hydrolyse du lactose dans l'intestin en glucose et galactose. Le glucose ainsi formé serait immédiatement absorbé tandis que le galactose ne serait absorbé que beaucoup plus lentement.

Enfin, l'étude de l'absorption intestinale du saccharose m'a donné des valeurs nettement supérieures à celles du glucose. En effet, j'ai obtenu une absorption moyenne de 328 mg. par heure et par 100 g. de poids, valeur supérieure de 51,8 o/o à l'absorption du glucose et une absorption de 183 mg. par heure et par décimètre carré de surface, supérieure de 45,2 o/o à l'absorption du glucose.

Ces résultats ont besoin d'être expliqués. Le saccharose se dédouble sous l'action des ferments digestifs en glucose et fructose. L'absorption intestinale va donc avoir lieu à la fois pour le glucose libéré et aussi pour le fructose. Si l'hydrolyse se produit assez rapidement, il y aura donc lieu de considérer dans l'étude de l'absorption du saccharose par l'intestin une absorption de glucose et une absorption de fructose. Pour élucider ce problème, j'ai donc étudié l'absorption du saccharose en fonction également de son hydrolyse. J'ai obtenu les résultats suivants :

Tableau XXXIII

Rats nos	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité non hydrolysée après 1 heure mgr.	Quantité hydrolysée non absorbée mgr.
420	672	87,4	185,3
421	672	93,1	92,2
422	672	60,8	84,6
423	672	39,8	71,2
Moyennes . .	672	70,3	108,3

J'ai ainsi pu constater que presque toute la quantité de saccharose ingérée (90 o/o environ) est hydrolysée après 1 heure de présence dans le tube digestif. D'autre part, l'hydrolyse se produit plus rapidement que ne se fait l'absorption, puisque au bout de 1 heure d'absorption, il existe dans le tube digestif du saccharose hydrolysé non absorbé. Ces faits permettent donc d'admettre que l'absorption du saccharose se fait pratiquement comme s'il y avait dans l'intestin un mélange à parties égales de glucose et de fructose. L'absorption dans ces conditions a déjà été étudiée : on sait, d'après les travaux de Groen (1937), que le fructose est absorbé par l'intestin à un taux qui correspond à 67 si l'on prend le glucose pour base à 100. Si l'on admet donc que l'absorption des deux glucides se fait simultanément, on peut ainsi interpréter le coefficient d'absorption de saccharose de 328. Le coefficient pour le glucose est en moyenne de 216. Le coefficient d'absorption du fructose sera donc, sur la base de pourcentage de 67 o/o établi par Groen, de 144 mg. par heure pour 100 g. de poids. L'addition de ces deux valeurs donne un chiffre global de 360 mg. par heure et pour 100 g.

Cette valeur théorique est donc assez nettement supérieure à la valeur réelle de 328 mg. qui résulte de mes expériences. Il faut donc admettre que soit les processus d'inversion du saccharose, soit la présence simultanée du glucose et du fructose, diminuent légèrement l'absorption de ces glucides.

Si l'on établit maintenant les rapports possibles entre le taux d'absorption intestinale de ces différents glucides et les préférences des Rats pour ces glucides, on peut faire les constatations suivantes :

Le lactose, qui est nettement le glucide le moins recherché, est aussi le glucide qui est absorbé le plus lentement par l'intestin. Les trois autres glucides peuvent être considérés comme absorbés à des taux assez voisins. Cependant, au point de vue physiologique, si l'on considère qu'on administre ces trois glucides simultanément, que va-t-il se produire ? Normalement, le glucose est absorbé à un taux bien déterminé et caractéristique. Le glucose ainsi administré sera immédiatement absorbé et le glucose, formé secondairement par le dédoublement du maltose et du saccharose ne pourra être utilisé qu'ultérieurement. D'autre part, intervient vraisemblablement alors le « principe de la moindre action » de Fermat, selon lequel la nature agit toujours par les voies les plus courtes et les plus aisées. De deux glucides, l'un directement absorbable, l'autre absorbable après dédoublement, offerts simultanément, est absorbé en premier lieu le glucide immédiatement utilisable.

Ainsi, peut-on retrouver, dans l'échelle des taux d'absorption de certains glucides par l'intestin, l'équivalence de l'échelle de la préférence que manifestent pour eux les animaux.

De ce fait, c'est le glucose qui m'a paru le plus intéressant, parmi les quatre glucides envisagés, à étudier au point de vue des variations de son absorption en fonction des facteurs endocriniens. Secondairement, j'ai vérifié l'action de certains facteurs endocriniens sur l'absorption des autres glucides, vérifications qui m'ont toujours fourni des résultats concordants.

II. — Action de la surrénale sur l'absorption intestinale du glucose.

Mes expériences ont porté sur trois catégories d'animaux : Rats surrénalectomisés, Rats recevant de la désoxycorticostérone et Rats recevant de l'adrénaline.

Les animaux furent surrénalectomisés 10 jours avant l'épreuve d'absorption et ne reçurent aucun traitement par le NaCl. L'acétate de désoxycorticostérone fut administré à la dose de 15 mg., répartis sur 8 jours. Les animaux reçurent 3/10 mg. d'adrénaline en 2 fois, le jour même de l'expérience, 1 heure avant et au moment de l'ingestion du glucose. J'ai réuni les résultats dans le tableau XXXIV.

TABLEAU XXXIV

Action de la surrénale sur l'absorption du glucose.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
1° *Rats surrénalectomisés.*								
14 F	145	2,52	426	293	169	186	128	73
16 F	133	2,37	426	320	179	90	67	37
24 F	120	2,22	573	477	258	149	124	67
25 M	130	2,34	573	440	244	113	86	48
26 M	137	2,42	573	418	236	187	136	77
Moyennes.			514	389	217	145	108	60
2° *Action de l'acétate de désoxycorticostérone.*								
5 F.	164	2,73	800	487	293	429	261	157
6 F.	145	2,52	800	551	317	416	287	165
7 F.	160	2,69	800	500	297	381	238	141
8 F.	145	2,52	800	551	317	455	313	180
Moyennes.			800	522	306	420	275	161
3° *Action de l'adrénaline.*								
50 F	115	2,15	624	542	290	130	113	60
51 F	156	2,64	624	400	236	180	115	68
52 F	143	2,49	624	436	250	150	104	60
53 F	126	2,29	624	495	272	250	198	109
Moyennes.			624	468	262	177	132	74

La surrénalectomie diminue de moitié environ le taux de l'absorption intestinale du glucose. Ces résultats, en désaccord avec les travaux de DEUEL, HALLMANN, MURRAY et SAMUELS (1937) qui ne mirent pas en évidence

une diminution du taux de l'absorption du glucose chez le Rat après surrénalectomie, sont en plein accord avec les résultats de Althausen, Stockholm et Anderson (1939) qui constatèrent également une nette diminution après la surrénalectomie chez le Rat. Clark et Mackay (1942) ont également étudié l'action de la surrénalectomie sur le taux de l'absorption du glucose. Ils constatent une nette diminution après la surrénalectomie (36 heures après l'opération), qui atteint un pourcentage de 20 à 34 o/o en dessous du taux des animaux contrôles. Ces chiffres, calculés en fonction de la surface de l'animal, oscillent autour de 70 mg., alors que les miens sont en moyenne de 60 mg. D'après ces auteurs, l'administration de NaCl ramènerait le coefficient d'absorption au taux normal. Judovits et Verzar (1937) ont trouvé également une diminution de moitié de l'absorption du glucose chez l'animal surrénalectomisé. Chez la Grenouille, Minibeck (1939) a fait des constatations analogues.

La désoxycorticostérone provoque une augmentation nette et constante de l'absorption intestinale du glucose, qui dépasse en moyenne de 27 o/o le taux normal. Ce résultat est tout à fait en accord avec les données de Verzar (1937, 1939) qui fait d'ailleurs reposer en partie sa théorie de l'insuffisance surrénale sur les modifications de l'absorption du glucose provoquée par la désoxycorticostérone.

L'adrénaline, rapidement après son administration par voie sous-cutanée, exerce une action inhibitrice sur l'absorption intestinale du glucose. Le taux moyen d'absorption passe en effet de 216 à 152 mg. pour 100 g. et de 126 à 74 mg. par décimètre carré. Il s'agit vraisemblablement d'une action à nette prédominance végétative et j'aurai l'occasion de revenir ultérieurement sur cette question.

Il est intéressant de signaler également à ce sujet que l'on a décrit dans les villosités intestinales des « mouvements de piston » (*Pumpfbewegungen*) qui seraient susceptibles de favoriser les mécanismes d'absorption et d'activer cette dernière. L'adrénaline a été signalée comme provoquant des contractions toniques de ces villosités.

III. — Action de la thyroïde sur l'absorption intestinale du glucose.

J'ai étudié l'action de la thyroxine et l'action de la thyroïdectomie sur le taux de l'absorption. Les animaux reçurent 3 mg. de thyroxine en 12 injections réparties sur 14 jours. L'épreuve d'absorption fut faite le 15e jour. Chez les Rats thyroïdectomisés, l'épreuve d'absorption fut exécutée 20 jours après l'opération.

Le tableau XXXV contient les résultats ainsi obtenus.

La thyroxine amène une très nette augmentation du coefficient d'absorption intestinale du glucose. Le taux ainsi observé est en moyenne supérieur de 46 o/o au taux normal.

La thyroïdectomie, par contre, provoque une diminution très importante de l'absorption du glucose, puisque les résultats obtenus montrent une diminution de moitié par rapport aux valeurs normales.

TABLEAU XXXV

Action de la thyroïde sur l'absorption intestinale.

N° sexe	Poids	Surface	Quantité totale ingérée	Quantité ingérée par 100 gr.	Quantité ingérée par dm²	Quantité totale absorbée	Quantité absorbée par 100 gr.	Quantité absorbée par dm²
	g.	dm²	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
				1° *Action de la thyroxine.*				
93 M. .	113	2,13	636	562	298	402	355	188
94 F. .	105	2,03	636	605	313	424	404	208
95 F. .	139	2,45	636	457	259	272	195	111
98 F. .	121	2,23	636	525	285	381	315	170
Moyennes.			636	537	289	392	317	169
				2° *Action de la thyroïdectomie.*				
85 M. .	120	2,22	657	547	296	137	114	61
91 M. .	135	2,40	657	486	273	193	143	80
350 F. .	118	2,19	644	545	294	97	82	44
351 F. .	127	2,30	644	507	280	130	103	56
Moyennes.			650	521	286	139	110	60

Ces résultats sont en accord avec les travaux d'ALTHAUSEN et STOCKHOLM (1938) qui trouvèrent une augmentation d'absorption par la thyroxine allant de 95 à 64 o/o. Les valeurs obtenues par ces auteurs après thyroïdectomie sont cependant un peu moins abaissées que les miennes puisque leurs Rats thyroïdectomisés ne montraient qu'une diminution de 40 à 47 o/o pour le glucose. Il est à noter, en passant, que ALTHAUSEN et STOCKHOLM obtiennent des valeurs absolues d'absorption un peu inférieures aux miennes : le coefficient normal moyen est de 173 mg. ; après thyroxine, il passe à 284, et après thyroïdectomie à 91.

IV. — Action du pancréas endocrine sur l'absorption intestinale du glucose.

J'ai d'abord étudié l'action de l'insuline sur l'absorption. J'ai administré aux Rats nos 19, 20, 21 et 22, 40 unités d'I. P. Z. en 5 jours. Le 6e jour, au moment de l'ingestion, j'ai administré 10 unités d'insuline ordinaire. L'animal 230 a reçu, en 3 jours, 2 fois 5 unités d'insuline ordinaire et le 4e jour, au moment de l'ingestion, 20 unités supplémentaires.

D'autre part, j'ai étudié l'absorption intestinale des Rats traités par l'alloxane, qui produit, on le sait, une pancréatectomie insulaire chimique. J'ai réparti les animaux en deux lots : dans le premier lot, j'ai administré aux Rats 2 fois 0 g. 01 d'alloxane à 2 jours d'intervalle et j'ai pratiqué

l'épreuve d'absorption le 5e jour après le début des injections (animaux 480, 481, 482, 483). La dose reçue correspond environ à 130 mg./kg.

Dans le deuxième lot, l'alloxane fut administré à plus hautes doses. Pendant une période de 14 jours, les Rats reçurent un total de 0 g. 16 d'alloxane répartis ainsi : 2 fois 0 g. 01, 3 fois 0 g. 02 et 2 fois 0 g. 04. L'absorption fut étudiée 4 jours après l'arrêt de l'alloxane. La dose reçue correspond approximativement à 1 g. 25 par kilogramme. Tous les animaux subirent une perte de poids importante, d'une moyenne de 30 o/o environ.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau XXXVI.

TABLEAU XXXVI

Action du pancréas endocrine sur l'absorption intestinale.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
			1° *Action de l'insuline.*					
19 M. .	157	2,65	1.272 (1)	810	480	733	466	276
20 M. .	147	2,54	1 272 (1)	864	501	801	531	315
21 F.	111	2,11	1.272 (1)	1.146	603	777	700	368
22 F. .	143	2,49	1.272 (1)	889	511	830	580	333
230 F. .	120	2,22	660	550	297	370	308	166
Moyennes.			1.149	852	478	702	517	291
			2° *Action de l'alloxane* (2 × 0 gr. 01 après 5 jours).					
480 M. .	135	2,40	416	308	173	310	229	129
481 M. .	140	2,46	416	297	169	132	94	53
482 F. .	148	2 55	416	281	163	240	162	94
483 F. .	155	2,63	416	268	158	310	200	118
Moyennes.			416	288	166	248	171	98
			3° *Action de l'alloxane* (0 gr. 16 après 14 jours).					
256 M. .	113	2,13	644	570	302	320	283	150
257 M. .	98	1,95	644	650	330	448	452	229
258 F. .	92	1,86	644	700	346	240	261	129
Moyennes.			644	640	326	336	332	167

(1) Solution de glucose à 42,4 o/o.

L'insuline augmente très fortement le coefficient d'absorption intestinale pour le glucose. L'ensemble de mes expériences me fournit un pourcentage d'augmentation de 139,3 o/o, mais il est à remarquer que les animaux traités par l'I. P. Z. montrèrent une augmentation encore plus forte, le

résultat le plus élevé donnant 227 o/o d'augmentation. Cori et Cori (1926) avaient trouvé que les Rats normaux et insulinisés à petites doses (1 à 5 unités) avaient le même taux d'absorption, mais les Rats insulinisés oxydaient davantage de glucose et stockaient moins de glycogène dans le foie que les normaux. Le quotient $\frac{\text{glycogène formé}}{\text{glucose oxydé}}$, de 1,38 pour les Rats normaux, tombait à 0,87 pour les animaux insulinisés. Mackay et Clark (1941) font cependant des constatations semblables aux miennes. En donnant du glucose à manger aux Rats et en leur administrant de l'I. P. Z., ces auteurs obtiennent une très forte augmentation du taux de l'absorption intestinale du glucose, qui atteint 200 à 300 mg. pour 100 g. de poids par heure et peut être même supérieure à 500 mg.

La destruction des îlots de Langerhans par l'alloxane m'a donné des taux d'absorption différents selon que l'animal reçoit des doses faibles ou fortes du produit. Les Rats du premier lot montrèrent une diminution du coefficient d'absorption de 26 o/o en moyenne. Par contre, les animaux du second lot, qui avaient reçu de fortes doses d'alloxane, présentèrent un taux d'absorption nettement augmenté, de 53,7 o/o en moyenne. Je n'ai d'ailleurs pas pu confronter mes résultats aux travaux d'autres auteurs, car jusqu'à présent, je n'ai pas eu connaissance de recherches sur l'action de l'alloxane sur l'absorption des glucides (1).

Il est intéressant de noter immédiatement que la phase de début de l'intoxication, où l'absorption est abaissée, correspond à la phase de diminution de l'appétit pour les glucides que j'ai antérieurement rapportée (cf. p. 300). La phase d'intoxication avancée, correspondant à la destruction à peu près totale du tissu insulaire, s'accompagne d'une très nette augmentation du taux de l'absorption, coïncidant avec un appétit élevé pour les glucides. J'insisterai plus loin sur l'importance théorique de cette constatation expérimentale.

V. — Action de l'hypophyse sur l'absorption intestinale du glucose.

J'ai expérimenté sur des Rats hypophysectomisés et sur des Rats traités par l'extrait anté-hypophysaire total et l'extrait post-hypophysaire.

L'absorption fut mesurée sur des Rats hypophysectomisés depuis 20 jours.

L'extrait anté-hypophysaire (correspondant à 0 gr. 10 de glande fraîche par cm^3) fut administré à la dose de 12 cm^3 par animal, répartis sur une période de 15 jours. L'absorption fut mesurée le 17e jour. L'extrait post-hypophysaire fut administré en deux fois (1/2 cm^3 par injection d'une préparation correspondant à 10 unités par cm^3) le jour même de l'expérience, la deuxième injection étant pratiquée 15 minutes avant l'ingestion du glucose.

Les résultats sont consignés dans le tableau XXXVII.

(1) En cours d'impression, j'ai eu connaissance d'un travail de Laszt et Vogel (*Nature*, 1946, 158 : 4017) qui confirme l'augmentation de l'absorption intestinale de glucose dans le diabète alloxanique du rat.

Tableau XXXVII

Action de l'hypophyse sur l'absorption intestinale.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
				1° *Action de l'hypophysectomie.*				
353 M. .	127	2,30	608	478	264	162	128	70
354 M. .	135	2,40	608	450	253	212	157	88
355 M. .	112	2,12	608	542	286	130	116	61
361 M. .	141	2,47	632	448	256	194	138	78
362 F. .	107	2,05	632	590	308	130	122	73
Moyennes.			618	501	273	165	132	72
				2° *Action de l'extrait anté-hypophysaire total.*				
27 M . .	175	2,85	525	300	184	265	151	93
28 F . .	145	2,51	525	362	209	196	131	78
29 F . .	140	2,46	525	375	213	193	137	79
30 M . .	152	2,60	525	345	202	257	169	98
Moyennes.			525	345	202	228	147	87
				3° *Action de l'extrait post-hypophysaire.*				
70 M . .	144	2,50	603	418	241	179	124	71
72 F . .	136	2,41	603	443	250	299	219	124
73 F . .	126	2,29	603	478	260	357	283	155
Moyennes.			603	446	250	278	205	117

L'hypophysectomie diminue très nettement et fortement le taux d'absorption intestinale du glucose. J'ai observé une diminution moyenne de 63 o/o en fonction du poids et de 75 o/o en fonction de la surface corporelle. Phillips et Robb (1934) constatèrent également que chez les Rats l'hypophysectomie entraîne une diminution de l'absorption intestinale. Le pourcentage moyen de diminution était de 30 o/o dans leurs expériences. Fischer et Pencharz soulignent aussi la réduction du taux de l'absorption intestinale après l'hypophysectomie. Dans des expériences ultérieures, Phillips et Gilder (1938) notèrent que le taux d'absorption passait de 190 mg. avant l'hypophysectomie à 100-125 mg. après l'opération, 5 semaines plus tard. Phillips et Robb (1939) signalent en plus que, si chez les Rats hypophysectomisés, l'absorption intestinale du glucose est très nettement diminuée, après repas de glucose, les valeurs glycémiques sont identiques chez les animaux opérés et normaux. Le dépôt de glucose absorbé sous forme de glycogène hépatique et musculaire est bien moindre chez le Rat hypophysectomisé. Par contre, le taux glycémique à jeun du Rat sans hypophyse est beaucoup plus bas que celui de l'animal normal. Les auteurs signalent en

conclusion qu'une *nouvelle preuve est apportée à la théorie de* Cori *soutenant que la glycémie ne peut pas être considérée comme une indication du taux de l'absorption intestinale*. Enfin, Minibeck (1939) rapporte également que l'hypophysectomie supprime la sélectivité de l'absorption du glucose par l'intestin de la Grenouille.

Bennett (1936), étudiant l'absorption intestinale des Rats 25 à 30 jours après l'hypophysectomie, trouva une diminution de 35 o/o. Les animaux absorbaient 141 à 135 mg. par heure pour 100 gr. de poids, alors que les Rats normaux absorbaient 223 et 211 mg.

L'administration d'extrait anté-hypophysaire aux Rats, sur une assez longue période, a amené une diminution très notable du taux de l'absorption du glucose par l'intestin. Le taux obtenu représente environ les 2/3 du taux normal. Ce fait peut paraître surprenant, puisque hypophysectomie et administration d'extrait anté-hypophysaire produisent la même action sur l'absorption intestinale. Cependant la connaissance des travaux de Houssay et Young sur le diabète provoqué par les extraits anté-hypophysaires peut, en partie, expliquer cette anomalie apparente. D'autre part, Neufeld et Collip (1941) ont montré, chez la Souris, que les extraits hypophysaires augmentent les réserves de glycogène mais que le foie les élabore à partir d'autres éléments que les hydrates de carbone. Le Rat s'est montré semblable au point de vue de ces réactions avec cependant une sensibilité moins accusée.

L'administration d'extraits post-hypophysaires ne m'a donné, en moyenne, que des taux d'absorption normaux, à peine légèrement diminués (— 5 o/o). Cependant, je dois signaler que les divers animaux traités réagissaient assez différemment ; tandis que les femelles montraient un taux d'absorption normal ou même légèrement augmenté, les mâles avaient une absorption diminuée. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec l'action de la post-hypophyse sur l'appétit des glucides. Chez les Souris mâles, les extraits provoquèrent une diminution temporaire de la consommation glucidique.

* * *

En conclusion de cette étude expérimentale de l'absorption intestinale du glucose, je peux avancer les résultats suivants : *l'absorption intestinale du glucose qui, normalement, dans des conditions déterminées, se fait à un taux défini et constant, subit des variations importantes sous l'action de certains facteurs endocriniens.*

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES FAITS ACQUIS

Les différentes recherches que je viens d'exposer avaient pour but :

1° de déterminer l'action de certains facteurs endocriniens sur l'appétit glucidique des animaux,

2° de rechercher s'il existe un mécanisme physiologique dont les varia-

tions concomitantes et parallèles puissent expliquer ces modifications de l'appétit.

Je vais maintenant faire la synthèse de mes différents résultats et montrer à quelles premières conclusions je suis arrivé.

Des quatre glandes endocrines que j'ai particulièrement étudiées, l'hypophyse, le pancréas endocrine, la surrénale et la thyroïde, toutes montrent une action très nette sur l'appétit pour les glucides. Ces actions, souvent qualitatives et quantitatives, sont plus ou moins considérables, mais elles permettent facilement de classer ces facteurs endocriniens en facteurs augmentant et en facteurs diminuant l'appétit glucidique.

Ces actions sur l'appétit une fois déterminées et analysées, il restait à rechercher quelle en était la cause. En fait, il s'agissait de trouver la modification organique qui accompagne constamment le changement de l'appétit et suit fidèlement les modalités de ces variations.

Le goût se trouve modifié par les variations endocriniennes mais, comme je l'ai montré, ces variations ne peuvent, elles aussi, être considérées que comme des modifications dépendant d'un mécanisme plus général.

La glycémie a été longtemps et est encore actuellement considérée comme l'index physiologique accompagnant fidèlement les variations de l'appétit. Cette notion repose principalement d'ailleurs, sur la constatation, ancienne déjà, de l'action de l'insuline à la fois sur l'appétit et sur la glycémie. Une étude comparative des actions endocriniennes sur l'appétit et sur la glycémie m'a montré qu'il n'était pas possible de retenir une relation directe de cause à effet, entre les variations du taux du sucre sanguin et la variation de la consommation des glucides.

Le taux amylasique du sérum était également susceptible d'intervenir dans la genèse des variations de l'appétit. Sans que l'on connaisse encore complètement le rôle et l'activité de l'amylase du sérum, il était cependant logique d'essayer de lui attribuer une fonction dans ce mécanisme régulateur. La comparaison des recherches antérieures et de mes propres résultats m'a amené également à éliminer l'influence directe de l'activité amylasique du sérum dans le mécanisme de l'appétit glucidique.

Un quatrième mécanisme, susceptible de jouer un rôle également important, se localisait au niveau du tube digestif : c'était l'absorption intestinale. J'ai repris en détail l'étude de l'absorption intestinale des glucides et plus particulièrement du glucose, chez l'animal normal et chez les animaux soumis à des variations endocriniennes expérimentales. Ces expériences m'ont donné des résultats tout à fait probants. En effet, non seulement, il est possible de constater un parallélisme assez net entre les divers taux d'absorption intestinale des différents glucides et les préférences glucidiques des animaux normaux, mais encore on peut constater que l'absorption intestinale subit, sous l'influence des variations endocriniennes, des modifications strictement parallèles aux modifications constatées sur l'appétit. Si une hormone augmente l'appétit, on constate qu'elle augmente également le taux auquel le glucide est absorbé par la muqueuse intestinale. Ce parallélisme est si constant et si étroit que j'ai cru pouvoir attribuer au processus de l'absorption intestinale un rôle de première importance dans le mécanisme intime des modifications de l'appétit glucidique.

J'ai cru utile de résumer dans un tableau général (tableau XXXVIII) l'ensemble de mes constatations, de manière à faire ressortir l'étroite concordance qui existe entre absorption intestinale et appétit.

TABLEAU XXXVIII

	Hypophyse			Surrénale			Thyroïde		Pancréas endocrinien	
	Ablation	Extrait antérieur	Extrait postérieur	Ablation	Désoxy corticostérone	Adrénaline	Ablation	Thyroxine	Insuline	Alloxane
Appétit . .	—	—	— et +	—	+	—	—	+	+	— et +
Absorption intestinale.	—	—	—	—	+	—	—	+	+	— et +
Seuil gustatif . . .			—	—	—			—	+	
Glycémie .	—	+	+	—	+	+	—	+	—	+
Amylase. .	+ ou —	—	o	+	— (?)	+	+	+	+	?

Les résultats de ces premières recherches m'ont donc amené à accorder à l'absorption intestinale du glucose un rôle primordial dans l'ensemble des régulations physiologiques qui déterminent finalement l'appétit glucidique. Aussi me suis-je attaché, dans la seconde partie de ce travail, à essayer d'élucider par quel mécanisme les variations endocriniennes modifiaient le taux de l'absorption intestinale du glucose. Après avoir déterminé un mécanisme principal, j'ai repris en sens inverse une nouvelle série d'expériences tendant à démontrer qu'une perturbation physiologique, endocrinienne ou autre, modifiant l'absorption intestinale, possède une action de même nature et de même sens sur l'appétit glucidique de l'animal.

TROISIÈME PARTIE

LA RÉGULATION NEURO-ENDOCRINIENNE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

Quand on envisage le mécanisme même de l'absorption intestinale, on s'aperçoit facilement que deux ordres de facteurs peuvent intervenir dans ce fonctionnement. Il existe, d'une part, un facteur extrinsèque, qui est constitué par l'innervation végétative de l'intestin. La paroi du tube digestif et de l'intestin grêle en particulier, possède deux appareils nerveux de caractère spécial : le plexus myentérique décrit par Auerbach en 1892 et le plexus sous-muqueux, dit de Meissner. Grâce à leurs muscles lisses, les villosités intestinales se contractent et se relâchent alternativement. Ces mouvements, très importants au point de vue physiologique, sont en partie sous l'influence du système végétatif et en partie sous l'influence d'un mécanisme humoral (de Kohas et de Ludany, 1934).

A côté de ces phénomènes purement mécaniques, il existe un autre facteur que l'on peut qualifier d'intrinsèque : c'est en effet un phénomène essentiellement cellulaire, c'est le phénomène actif de l'absorption intestinale, par lequel la cellule intestinale absorbe les éléments nutritifs du chyme. Dans ces processus d'absorption, la cellule intestinale est-elle régie uniquement par des lois d'équilibre physique, à prédominance de diffusion ou d'osmose, ou, au contraire, existe-t-il des phénomènes intimes actifs de combinaison chimique. C'est un des points que j'ai essayé d'élucider par mes résultats expérimentaux.

Mes recherches ont porté d'abord sur la détermination du mécanisme par lequel les facteurs endocriniens agissent sur l'absorption. Agissent-ils simplement par action sur le système nerveux végétatif, ou par seule action sur les processus intimes cellulaires, ou enfin agissent-ils à la fois sur les deux mécanismes ?

Toute une série d'expériences m'a montré que l'action principale des facteurs endocriniens envisagés porte essentiellement sur le mécanisme intime de l'absorption et n'intervient pas par influence directe du système nerveux végétatif.

Cette troisième partie comprendra donc d'abord l'étude expérimentale des mécanismes nerveux et cellulaires de l'absorption. Pour appuyer ma théorie du rôle primordial de l'absorption dans le mécanisme de l'appétit, je montrerai en second lieu que tout facteur, agissant sur les processus intimes de l'absorption, agit également sur l'appétit pour les glucides.

CHAPITRE VII

ACTION DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

L'intestin, même isolé, est doué d'automatisme, mais son activité motrice, *in situ*, est renforcée par le parasympathique et inhibée par le sympathique. La stimulation électrique du splanchnique arrête les mouvements spontanés de l'estomac et de l'intestin et diminue la tonicité des muscles de leurs parois. La section du splanchnique supprime le tonus inhibiteur et libère les éléments auto-moteurs, d'où accentuation de l'activité spontanée.

Le nerf pneumogastrique est le nerf moteur de l'estomac et de l'intestin : son excitation électrique provoque ou augmente leurs tonus et l'énergie de leur contraction. Comme l'a montré Cannon, la section du pneumogastrique est suivie d'une inhibition des contractions de l'estomac.

L'adrénaline, substance sympathico-mimétique, inhibe les contractions et le tonus de l'intestin isolé, tandis que l'acétylcholine, parasympathico-mimétique, renforce les contractions et le tonus. L'atropine, poison du parasympathique, inhibe les mouvements de l'intestin isolé et contrecarre l'action motrice de l'acétylcholine. Il y a donc lieu d'admettre que les nerfs inhibiteurs ou moteurs du tube digestif agissent, comme les autres nerfs du système végétatif, en libérant des médiateurs chimiques qui exercent sur l'estomac et l'intestin une action pharmacodynamique. Le fonctionnement intestinal rentre donc dans le cadre de la théorie neuro-humorale de Loewi.

1° Action des substances neuro-végétatives sur l'absorption intestinale du glucose.

Ces faits bien connus m'ont donc autorisé à étudier l'action du système nerveux végétatif sur l'absorption intestinale, en utilisant, comme agents physiologiques, les substances pharmacodynamiques agissant sur le sympathique et le parasympathique. J'ai recherché l'action particulière de l'excitation et de l'inhibition de chacun de ces deux systèmes sur l'absorption du glucose par l'intestin.

J'ai utilisé la même technique générale pour l'absorption et j'ai successivement étudié l'action de l'adrénaline, de l'ergotamine, de la pilocarpine, de l'acétylcholine et de l'atropine. Voici les protocoles expérimentaux :

L'adrénaline fut administrée à la dose de 3/10 de milligramme par animal, en deux injections, à 30 minutes d'intervalle L'ergotamine (tartrate d'ergotamine) fut injectée en solution à 0 g. 0005 par centimètre cube. Les animaux reçurent une première dose de 6/10 de centimètre cube et 2 jours plus tard, 2 fois 6/10 2 heures et 1/2 heure avant l'épreuve d'absorption.

Le nitrate de pilocarpine fut administré de la façon suivante : 1/2 mg. 3 heures avant l'absorption et 1 mg. au moment de l'ingestion du glucose.

Dans mes expériences avec l'acétylcholine, j'ai constaté la toxicité assez violente de cette substance chez les Rats. En effet, une dose de 0 g. 10 s'est montrée constamment mortelle en 1 ou 2 minutes : les animaux présentaient des convulsions violentes, l'émission de larmes sanglantes et à l'autopsie

Tableau XXXIX

Action des substances à action neuro-végétative sur l'absorption du glucose.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
1° Action de l'adrénaline.								
50 F	115	2,15	624	542	290	130	113	60
51 F	156	2,64	624	400	236	180	115	68
52 F	143	2,49	624	426	250	150	104	60
53 F	126	2,29	624	495	272	250	198	109
Moyennes			624	468	262	177	132	74
2° Action de l'ergotamine.								
35 F	144	2,50	573	397	229	23	16	9
36 F	126	2,29	573	470	250	171	135	74
37 M	165	2,75	573	347	208	389	235	141
38 M	150	2,57	573	382	223	353	235	137
Moyennes			573	399	227	234	155	90
3° Action de la pilocarpine.								
43 F	128	2,31	636	496	275	460	359	199
44 F	121	2,23	636	525	285	10	8	4
45 F	141	2,47	636	451	257	240	170	97
46 F	136	2,41	636	467	263	250	183	103
Moyennes			636	485	270	240	180	101
4° Action de l'acétylcholine.								
47 M	141	2,47	609	431	246	231	163	93
48 M	146	2,53	609	417	240	223	146	88
49 M	164	2,73	609	371	223	263	160	96
150 F	138	2,44	609	441	249	205	148	84
Moyennes			609	415	239	230	154	90
5° Action de l'atropine.								
39 F	134	2,31	600	447	210	176	131	74
40 F	142	2,48	600	422	242	304	214	122
41 F	141	2,47	600	425	243	246	174	99
42 F	122	2,24	600	491	267	282	231	125
Moyennes			600	448	240	252	187	105

présentaient des lésions d'œdème aigu des poumons. Pour les expériences d'absorption, j'ai donc été contraint de réduire un peu et de fractionner les doses administrées. Les animaux reçurent ainsi 2 fois 0 g. 04, la première injection 1/2 heure avant l'ingestion du glucose et la seconde au milieu de l'épreuve d'absorption.

Le sulfate d'atropine fut injecté aux Rats en 2 fois, une première dose de 1/8 de milligramme 4 heures avant l'ingestion du glucose et 1/4 de milligramme au moment même de l'ingestion.

J'ai consigné dans le tableau récapitulatif XXXIX les résultats de ces diverses expériences.

Une vue d'ensemble de ces résultats montre qu'en général les diverses substances pharmacodynamiques utilisées provoquent une diminution plus ou moins importante du coefficient d'absorption intestinale pour le glucose.

L'adrénaline (je l'ai déjà signalé p. 353) provoque une diminution du taux de l'absorption de 63,6 o/o.

L'ergotamine semble posséder une influence plus complexe. J'ai pu, en effet, constater que l'absorption est diminuée très nettement chez les femelles, alors que chez les animaux mâles, le taux d'absorption est pratiquement inchangé. Chez les femelles, l'absorption du glucose ne se fait qu'au tiers de la valeur normale. Il existe là des différences sexuelles importantes. S'agit-il d'un effet toxique plus énergique chez la femelle? On sait, en effet, d'après les travaux de Dale en 1906, que l'ergotoxine paralyse les fibres constructrices du sympathique de l'intestin et respecte l'action des fibres dilatatrices. On connaît également que l'ergotamine inhibe l'action stimulante de la thyroïde sur le métabolisme de base. Cependant, n'ayant pu pousser plus avant l'étude de ces actions de l'ergotamine, je dois laisser la réponse en suspens.

La pilocarpine agit, comme l'acétylcholine, en excitant le parasympathique et du moins ces deux substances donnent-elles des effets semblables à ce que produit l'excitation du parasympathique. Avec ces deux substances, j'ai obtenu des résultats semblables : diminution du taux de l'absorption intestinale du glucose, de 20 à 25 o/o dans le cas de la pilocarpine, de 40 o/o pour l'acétylcholine.

Enfin, l'atropine, qui est la substance parasympathicolytique caractéristique, a également produit une diminution légère du coefficient d'absorption intestinale.

Que conclure de ces données assez paradoxales ? Il faut d'abord remarquer qu'il est difficile et délicat de tirer des interprétations de tels faits. En effet, il semble assez paradoxal, à moins d'admettre qu'il n'y a aucune action du système neuro-végétatif périphérique sur l'absorption intestinale, de constater que des substances à effets physiologiques antagonistes produisent des effets semblables.

Gellhorn et Northup (1933) avaient en effet montré que l'acétylcholine diminue la perméabilité de l'intestin de Grenouille au glucose et que l'adrénaline la favorise. De plus, ils démontraient que la résorption du glucose chez la Grenouille est retardée par excitation des nerfs du système parasympathique, et accélérée par excitation du système antagoniste, le sympathique.

Ces expériences sont en opposition avec mes résultats de l'action de l'adrénaline sur l'absorption du glucose chez le Rat et confirment, d'autre part, mes données sur l'action de l'acétylcholine. Cependant, mes expériences avec l'atropine renforcent la valeur de mes résultats avec l'adrénaline. En effet, l'atropine est paralysante du parasympathique. Chez l'animal, quand on paralyse le parasympathique, on renforce automatiquement le tonus du sympathique, qui se trouve ainsi libéré de l'action antagoniste du parasympathique. Donc, selon les résultats de GELLHORN et NORTHUP, on devrait obtenir par action de l'atropine une augmentation de l'absorption intestinale du glucose. Or, c'est le résultat contraire qui est ainsi obtenu : l'atropine diminue de 15 à 20 o/o le coefficient d'absorption.

On voit donc combien il est difficile d'interpréter l'action du système végétatif sur l'absorption, à la lumière de tels résultats expérimentaux. *Il semble, qu'au point de vue de l'étude du mécanisme de l'absorption intestinale, ces différents agents pharmacodynamiques ne donnent pas une traduction exacte de l'action du système nerveux végétatif.* Il semble également que l'on puisse admettre l'action toxique des diverses substances. Cette toxicité, comment joue-t-elle? Il est bien difficile de le dire, mais *il est possible qu'il s'agisse d'action toxique sur les processus cellulaires intimes qui jouent, comme il sera vu plus loin, un rôle essentiel dans tous les mécanismes de l'absorption.*

2° Action de la section de la moelle cervicale sur l'absorption intestinale du glucose.

Pour mettre en évidence d'une façon plus nette le rôle possible du système nerveux, j'ai donc dû procéder à d'autres expériences. J'ai alors utilisé une méthode qui supprime en grande partie l'action du système nerveux central et végétatif : la section de la moelle épinière dans la région cervicale.

J'ai utilisé une technique opératoire de section médullaire simple : par une incision longitudinale, pratiquée dans la région de la nuque et après avoir écarté les masses musculaires importantes dans cette région, je découvre le rachis osseux. J'introduis alors dans l'espace intervertébral la lame mince d'un bistouri ophtalmologique (pour cataracte oculaire), je l'enfonce jusqu'à ce qu'elle rencontre le plan osseux opposé et alors je sectionne la moelle par un double mouvement latéral. Au moment de la section médullaire, l'animal présente quelques secousses musculaires dans les membres et son rythme respiratoire s'accélère presque aussitôt.

Les repères anatomiques sont les suivants : je sectionnais la moelle dans l'espace intervertébral, situé en avant de la première vertèbre présentant une apophyse épineuse proéminente, ce qui correspond à l'espace entre la 6e et la 7e cervicale.

Cette technique présente l'inconvénient de ne pas éviter les phénomènes de choc. BONVALLET et DELL (1946) (1), à la suite des travaux de KUNLIN (1945) (2),

(1) BONVALLET (M.) et DELL (P.). Description d'une technique de section et de destruction de la moelle et de section du tronc cérébral sans anesthésie générale chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 246-249.

(2) KUNLIN (J.). Le blocage novocaïnique de la moelle épinière. *Presse Médic.*, 1945, n° 52, 714-715.

ont préconisé une technique de section de la moelle qui évite tout choc opératoire : avant la section proprement dite, on pratique une anesthésie intramédullaire par injection de novocaïne. Dans ces conditions, la section de la moelle n'entraîne plus, entre autres, de troubles de la thermo-régulation.

Cependant, je n'ai pas cru devoir utiliser cette technique. Comme le montrent les résultats rapportés ci-dessous, la section de la moelle, malgré le choc concomitant, m'a permis de mettre en évidence le fait que l'absorption intestinale des glucides se produit encore après la section médullaire et que l'administration de certaines hormones est encore susceptible de la modifier. C'était le seul but de ces expériences.

L'existence du choc post-opératoire explique peut-être en partie la diminution de l'importance de l'absorption par rapport à l'animal normal.

Dans les expériences d'absorption intestinale, la section médullaire était pratiquée 1/2 heure environ avant l'ingestion du glucose. De cette façon, l'animal était complètement remis de son anesthésie à l'éther et je pouvais facilement constater, en observant la paralysie complète de l'animal, si la section médullaire était totale. D'autre part, le court intervalle entre la section médullaire et l'épreuve d'absorption permet d'éviter la restauration d'un tonus végétatif par suppléance de l'activité ganglionnaire.

Mes premières expériences ont donc eu pour but de rechercher l'action de la section de la moelle cervicale sur l'absorption intestinale du glucose. Le tableau XL consigne les résultats obtenus :

TABLEAU XL

Action de la section de la moelle cervicale sur l'absorption intestinale du glucose.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
451 M. .	148	2,55	582	393	228	264	179	103
452 M. .	160	2,69	582	363	216	88	55	32
453 M. .	153	2,61	522	341	200	154	100	59
454 M. .	172	2,82	522	303	185	154	89	54
455 F . .	143	2,49	522	365	209	120	84	48
470 F . .	146	2,53	672	460	265	135	92	53
Moyennes.			567	371	217	152	100	58

La section de la moelle cervicale provoque chez le Rat normal une diminution très nette du taux de l'absorption intestinale pour le glucose, qui tombe à la moitié environ de sa valeur normale. Ce résultat montre bien que le système nerveux possède une influence sur le mécanisme d'absorption et que la suppression du sympathique par section médullaire haute inhibe partiellement l'absorption du glucose.

Ces premiers résultats acquis, je devais rechercher si les modifications de l'absorption intestinale provoquées par les actions endocriniennes étaient totalement supprimées par section de la moelle épinière.

Dans une nouvelle série d'expériences, j'ai donc étudié l'absorption intestinale chez des animaux soumis à des injections d'hormones et qui subissaient avant l'épreuve d'absorption une section médullaire.

Trois lots de Rats reçurent ainsi de la désoxycorticostérone, de la thyroxine et de l'insuline.

Les animaux reçurent 30 mg. d'acétate de désoxycorticostérone, en 6 injections réparties sur 10 jours. Le deuxième lot reçut 3 mg. de thyroxine en 6 injections pendant 10 jours. Enfin l'insuline fut administrée de la façon suivante : le 1er jour, 8 unités d'I. P. Z.; le 2e jour, 10 unités d'I. P. Z., et le jour de l'expérience 1/2 heure avant l'ingestion du glucose, 10 unités d'insuline ordinaire.

Chez tous les animaux, la section médullaire fut pratiquée 1/2 heure avant l'ingestion du glucose.

Les résultats expérimentaux sont réunis dans le tableau XLI.

TABLEAU XLI

Action des hormones sur l'absorption intestinale après section de la moelle cervicale.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée pour 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
1° Action de la désoxycorticostérone.								
466 M. .	130	2,34	672	517	287	340	261	145
467 M. .	131	2,35	672	513	286	112	85	47
468 M. .	139	2,45	672	483	274	142	102	58
469 F. .	164	2,73	672	409	246	220	134	80
Moyennes.			672	480	273	204	146	83
2° Action de la thyroxine.								
471 M. .	115	2,15	672	584	312	248	215	115
473 F. .	164	2,73	672	409	246	212	129	77
474 F. .	132	2,36	672	509	284	298	225	126
475 F. .	141	2,47	672	476	272	279	198	113
Moyennes.			672	494	278	259	192	108
3° Action de l'insuline.								
485 M. .	129	2,33	628	486	269	232	179	99
486 F. .	173	2,83	628	363	222	154	88	54
487 F.	149	2,56	628	421	245	232	155	90
488 F. .	127	2,30	628	494	273	316	248	137
Moyennes.			628	441	252	233	167	95

Ces diverses expériences m'ont montré un fait très important : *la section de la moelle cervicale qui, chez l'animal normal, diminue nettement le coefficient de l'absorption intestinale du glucose n'empêche pas l'action hormonale de la désoxycorticostérone, de la thyroxine et de l'insuline.* En effet, si la valeur brute, observée chez les animaux médullectomisés traités par les hormones, du nombre de milligrammes absorbés soit par 100 g. de poids, soit par décimètre carré de surface, reste inférieure au chiffre de l'absorption de l'animal normal, cette valeur montre par contre une très forte augmentation par rapport au chiffre d'absorption de l'animal à moelle sectionnée non traité.

J'ai montré (tableau XL) que le chiffre moyen du coefficient d'absorption intestinale pour le glucose est de 100 mg. pour 100 g. pendant 1 heure pour le Rat, après section de la moelle cervicale. Si un tel animal est antérieurement traité par l'acétate de désoxycorticostérone, son chiffre d'absorption passe à 146 mg. pour 100 g. La thyroxine donne une augmentation encore plus forte puisque l'absorption passe alors à 192 mg. pour 100 g. Enfin l'insuline fait monter l'absorption à 167 mg. pour 100 g.

J'ai résumé dans le tableau XLII les pourcentages des augmentations du coefficient d'absorption (en fonction du poids et de la surface) provoquées par ces différents facteurs endocriniens, chez l'animal normal et chez l'animal à moelle sectionnée.

Tableau XLII

	Rat normal. Augmentation o/o en fonction		Rat après section médullaire. Augmentation o/o en fonction	
	du poids	de la surface	du poids	de la surface
Désoxycorticostérone . .	27,3	27,7	46,0	43,1
Thyroxine.	46,7	34,1	92,0	86,2
Insuline	139,3	130,9	67,0	63,8

Comme il est facile de le constater pour la désoxycorticostérone et la thyroxine, l'augmentation chez le Rat à moelle sectionnée est approximativement le double en pourcentage de l'augmentation observée chez le Rat normal. Cela s'explique aisément par la confrontation de l'augmentation calculée en milligrammes dans les deux modalités expérimentales. Je donne ci-dessous les valeurs comparées des différences observées exprimées en milligrammes des quantités de glucose absorbées chez le Rat normal et médullectomisé :

Tableau XLIII

	Augmentation en mg. de l'absorption intestinale pour le glucose	
	Rat normal	Rat médullectomisé
Thyroxine	+ 101	+ 92
Désoxycorticostérone	+ 59	+ 46
Insuline	+ 301	+ 67

Qu'il s'agisse du Rat normal ou du Rat à moelle sectionnée, la désoxycorticostérone et la thyroxine donnent, aux erreurs expérimentales près, la même valeur d'augmentation de l'absorption exprimée en milligrammes. Cela explique donc les différences de pourcentages signalées plus haut et qui proviennent du fait que chez le Rat médullectomisé, le pourcentage est calculé sur une valeur inférieure de moitié à la valeur normale.

Ces tableaux permettent aussi de constater que l'insuline ne semble pas agir aussi fortement chez l'animal à moelle cervicale sectionnée que chez le Rat normal. Il existe bien toujours une augmentation de l'absorption, même après la section médullaire, mais cette augmentation est beaucoup moins importante que chez l'animal normal. Ces faits sembleraient indiquer que dans l'action de l'insuline, chez l'animal normal, il existe une composante végétative importante, alors que pour la désoxycorticostérone et la thyroxine, c'est l'action hormonale seule qui joue. Cette composante végétative, qui apparaît ainsi dans l'action de l'insuline associée à l'action hormonale proprement dite, n'est d'ailleurs pas pour surprendre. On connaît en effet depuis longtemps déjà le rôle de cette hormone dans l'équilibre neuro-végétatif et beaucoup d'auteurs, Gellhorn entre autres, n'hésitent pas à dénommer ce mécanisme physiologique sous le terme de « système vague-insuline » par opposition au « système sympathique-surrénale ».

La conclusion qu'il est possible de tirer de cet ensemble de faits est que les facteurs endocriniens n'agissent pas sur l'absorption intestinale uniquement par l'intermédiaire du système nerveux végétatif. Ce système végétatif exerce bien une action générale puisque sa suppression (au moins partielle) abaisse fortement l'absorption intestinale du glucose. Mais à côté de ce mécanisme physiologique nerveux, il en existe un autre, indépendant du système végétatif, de nature hormonale, et dont le mécanisme doit se trouver au niveau même des éléments cellulaires, dans les cellules de la muqueuse intestinale. C'est l'étude physiologique de ce mécanisme intime que je vais maintenant essayer d'élucider.

CHAPITRE VIII

MÉCANISME DE L'ACTION DES ENDOCRINES SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

Dans l'intestin grêle, les glucides alimentaires sont soumis à l'action de diverses diastases qui hydrolysent les liaisons glucosidiques unissant les différents constituants. Finalement, l'absorption intestinale se fait à partir de molécules de sucres simples, qui sont en grande partie des hexoses : glucose, fructose, galactose et accessoirement des pentoses : xylose, arabinose, rhamnose. Quand on compare les vitesses d'absorption des différent oses alimentaires, on constate des différences très importantes (Cori, 1925). L'absorption intestinale n'est donc pas un simple phénomène physique de diffusion, et la muqueuse intestinale joue un *rôle actif*.

L'absorption privilégiée de certains hexoses est due à la grande facilité avec laquelle ils forment des esters phosphoriques. Les sucres qui ne peuvent donner d'esters phosphoriques sont absorbés beaucoup plus lentement par l'intestin et, après passage dans le sang, ne sont pas utilisés par l'organisme et sont éliminés très rapidement par le rein. On a pu ainsi établir une classification entre les sucres « physiologiques », qui comprennent les hexoses aisément phosphorylés (glucose, fructose, galactose) et les sucres « non physiologiques », non phosphorylés (ce sont surtout des pentoses tels que le xylose, l'arabinose). Pour les premiers, l'absorption intestinale est un processus essentiellement *actif*, tandis que les seconds ne sont absorbés que *passivement*, de façon beaucoup plus lente, par simple osmose vraisemblablement.

Verzar et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que l'absorption rapide du glucose, du fructose et du galactose serait due à la phosphorylation de ces hexoses, c'est-à-dire à l'accouplement des molécules d'hexoses avec le phosphate, avec, comme conséquence, l'établissement d'un gradient de diffusion beaucoup plus rapide de ces sucres. Par ailleurs, les sucres passivement absorbés, tels que le xylose, ne seraient pas phosphorylés de façon appréciable. Verzar (1938) apporte à son hypothèse toute une série d'arguments expérimentaux qu'on peut ainsi schématiser :

L'acide mono-iodacétique, qui empêche les processus enzymatiques de phosphorylation, inhibe également de façon nette l'absorption des trois hexoses mais non celle du xylose ou de l'arabinose. Le contenu de phosphate organique acido-soluble de la muqueuse intestinale du Rat est considérablement augmenté pendant l'absorption de ces trois hexoses mais non pendant l'absorption passive lente du xylose, de l'arabinose et du mannose.

Enfin, l'acide mono iodacétique empêche l'augmentation de phosphate organique acido-soluble déclenchée normalement par l'absorption des trois hexoses.

Cependant Klinghoffer (1938) et Ohnell et Höber (1939) ont critiqué les conclusions expérimentales tirées de l'usage de l'acide mono-iodacétique. Cet agent serait très toxique et produirait des lésions hémorragiques et irréversibles de la muqueuse intestinale. D'autre part l'acide mono-iodacétique empêcherait également l'absorption d'autres substances que les hexoses physiologiquement importants.

Aussi a-t-on préconisé, pour de telles expériences, l'usage d'un autre produit, susceptible d'entraver la phosphorylation : la *phloridzine*. Depuis les premières expériences de Von Mering, il est bien connu que la glycosurie et la polyurie intense provoquées par ce produit sont réversibles, même après une administration prolongée. Walker et Hudson (1937) ont démontré par ailleurs, que dans les reins des Amphibiens, la phloridzine agit en empêchant la réabsorption du glucose par les cellules tubulaires. Enfin, les travaux de Nakasawa (1922) et d'autres auteurs (Lundsgaard, Althausen) ont montré que la phloridzine est capable d'inhiber, de façon marquée et réversible, l'absorption des hexoses

physiologiques par l'intestin grêle et que ce produit inhibe la phosphorylation au niveau de la muqueuse intestinale.

Lundsgaard (1933) a également étudié la spécificité de l'action de la phloridzine : 0,02 M de phloridzine n'affecte pas l'absorption intestinale de la glycine ou de l'acide glutamique chez le Lapin et le Chat, et Ohnell et Hober (1939) ont rapporté l'impossibilité de la phloridzine d'inhiber l'absorption de l'asparagine chez le Rat. Dans les deux cas cependant, une absorption simultanée du glucose est nettement inhibée par la phloridzine.

Par ailleurs, Verzar et Laszt (1935) ont montré que la phloridzine inhibe l'absorption des graisses dans l'intestin du Rat et considèrent cette action comme étant due à l'inhibition de la phosphorylation.

Cette hypothèse de Verzar a suscité des travaux dont quelques-uns semblent infirmer cette théorie de la phosphorylation. Stillman, Entenman, Anderson et Chaikoff (1942) (1) rapportent des expériences effectuées à l'aide de phosphore radio-actif, qui montrent que la surrénalectomie n'entraîne pas l'arrêt de la phosphorylation des lipides.

Cependant la théorie de la phosphorylation est une hypothèse de travail féconde et, malgré un certain nombre de travaux contradictoires il semble bien que cette phosphorylation soit un des mécanismes essentiels de l'absorption intestinale des glucides physiologiques. Un des agents inhibiteurs de cette phosphorylation est la phloridzine dont l'action n'est pas toxique et se montre réversible.

J'ai donc entrepris toute une série d'expériences destinées à mettre en évidence si les facteurs endocriniens agissant sur l'importance de l'absorption intestinale, exerçaient leur action par l'intermédiaire du processus de la phosphorylation.

Avant d'aborder l'étude des différentes endocrines, voyons d'abord l'action que produit la phloridzine sur l'absorption intestinale du Rat normal. Althausen et Stockholm (1938) dans leurs expériences ont donné les résultats suivants :

Tableau XLIV

	Nombre de Rats	Valeur poids initial gr.	Perte de poids après jeûne 24 h. o/o	Quantité de glucose ingérée par 100 gr. de poids initial mgr.	Quantité de glucose absorbée par 100 gr. de poids initial mgr.
Rats normaux	8	170-215	7,9	379	173 ± 9
Rats normaux avec phloridzine.	4	100-135	7,3	382	36 ± 11

Par ailleurs, ces auteurs ont montré que l'absorption normale du xylose a lieu dans l'intestin du Rat à la valeur de 32 ± 3 mg. par heure pour 100 g. de poids. Cori (1933) trouvait également un coefficient de 28 mg. pour le xylose. Mes expériences m'ont donné des valeurs à peu près sem-

(1) Stillman (N.), Entenman (C.), Anderson (E.) et Chaikoff (I. L.). Phosphorylation of fat in absence of adrenal glands as measured with radio-active phosphorus. *Endocrinol.*, 1942, **31**, 481-485.

blables, puisque le coefficient moyen d'absorption du glucose passe de 216 mg. chez le Rat normal à 52 mg. chez le Rat phloridziné.

La phloridzine diminue donc de façon notable le taux d'absorption du glucose par l'intestin du Rat, et ramène ce taux à la même valeur que le coefficient d'un pentose comme le xylose, qui est absorbé par simple diffusion, sans processus de phosphorylation.

J'ai recherché si la phloridzine était susceptible d'empêcher l'augmentation de l'absorption constatée par action de la désoxycorticostérone, de la thyroxine et de l'insuline.

Les animaux reçurent, selon les lots, 20 mg. d'acétate de désoxycorticostérone en 8 injections pendant 10 jours, 3 mg. de thyroxine en 6 injections en 10 jours et 20 unités d'I. P. Z. plus 10 unités d'insuline ordinaire en 3 jours. La phloridzine était administrée d'une part, mélangée à la solution de glucose à 20 o/o (0 g. 05 pour 3 cm³) et d'autre part, par injection intramusculaire de 0 g. 02, quelque temps avant l'ingestion. Dans ces conditions, j'ai obtenu les résultats que je résume dans le tableau XLV.

TABLEAU XLV

Action de la phloridzine sur l'absorption intestinale du glucose des Rats traités par les hormones.

N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
1° *Action de la désoxycorticostérone + phloridzine.*								
9 F	168	2,78	594	353	213	46	27	16
10 F	162	2,71	594	366	219	75	46	27
11 F	144	2,50	594	412	237	36	25	14
12 F	138	2,44	594	430	243	143	103	58
Moyennes			594	390	228	75	50	29
Moyennes des Rats traités par désoxycorticostérone seule.						420	275	161
2° *Action de la thyroxine + phloridzine.*								
320 M	165	2,75	618	374	224	86	52	31
321 M	146	2,53	618	423	244	62	42	24
322 F	152	2,60	618	406	237	48	31	18
323 F	160	2,69	618	386	229	74	46	27
Moyennes			618	397	233	67	43	25
Moyennes des Rats traités par la thyroxine seule						392	317	169
3° *Action de l'insuline + phloridzine.*								
31 M	160	2,69	573	358	213	191	119	71
32 M	142	2,48	573	403	231	126	88	51
33 F	151	2,58	573	379	222	148	98	57
34 F	148	2,55	573	380	224	176	118	69
Moyennes			573	380	222	160	106	62
Moyennes des Rats traités par l'insuline seule.						702	517	291

Ainsi, non seulement la phloridzine abaisse le taux d'absorption intestinale du glucose chez l'animal normal, mais elle agit encore de la même manière et aussi fortement chez les animaux, préalablement soumis à des actions hormonales. C'est ainsi que sous l'action de la phloridzine, la désoxycorticostérone et la thyroxine ne produisent plus d'augmentation de l'absorption. Il ne subsiste dans ces conditions qu'une absorption *résiduelle* qui est la même pour les différents glucides, qu'ils soient ou non physiologiquement importants. Cette absorption résiduelle doit être attribuée à la persistance d'un mécanisme de diffusion simple.

L'action des facteurs endocriniens sur l'absorption intestinale se révèle donc comme se faisant à la faveur d'activation ou d'inhibition des processus enzymatiques dont le principal apparaît être la phosphorylation.

Dans mes expériences, je retrouve, d'autre part, une nouvelle anomalie dans le mode d'action de l'insuline. La phloridzine, en effet, diminue bien le taux d'absorption du glucose même après administration d'insuline. Mais cette diminution est moins prononcée qu'après administration de désoxycorticostérone ou de thyroxine. L'absorption « résiduelle » se fait à un taux nettement supérieur au taux constaté pour la simple diffusion. Il semblerait donc qu'ici encore, je retrouve cette différence entre l'insuline et les autres facteurs hormonaux dans l'activation de l'absorption intestinale. Une partie seulement de l'action insulinique serait due à l'activation de la phosphorylation, l'autre partie se rattachant vraisemblablement à des modifications d'un autre ordre, en particulier portant sur le système neuro-végétatif.

J'ai étudié également l'action que peut exercer la phloridzine sur l'absorption de l'animal après section de la moelle cervicale. J'ai en effet montré que la section médullaire entraîne une diminution de taux d'absorption, mais que l'administration de certaines hormones provoque cependant, même après section médullaire, une augmentation de l'absorption. J'ai voulu vérifier si cette augmentation était bien due à un facteur cellulaire enzymatique. Le tableau XLVI, qui donne les résultats de ces

TABLEAU XLVI

Action de la phloridzine sur l'absorption intestinale du glucose de Rats avec section médullaire.

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
464 M . .	133	2,37	672	505	283	72	54	30
465 F . .	126	2,29	672	533	293	65	51	28
501 F . .	142	2,48	627	441	252	101	71	40
502 F . .	138	2,44	627	454	256	58	42	23
Moyennes .			649	483	271	74	54	30

expériences, indique que chez les Rats à moelle sectionnée, la phloridzine provoque une chute du taux d'absorption intestinale du glucose. La section médullaire abaissant le coefficient d'absorption à 100 mg. par kilogramme et par heure, l'adjonction de phloridzine amène ce coefficient à des valeurs moyennes de 54 mg. Ici encore on retrouve par la phloridzine un taux d'absorption très bas, dû à la simple diffusion que j'ai appelée « absorption résiduelle ».

La phloridzine, inhibitrice de la phosphorylation, supprime donc bien toute absorption *active* du glucose au niveau de la muqueuse intestinale. Afin de vérifier l'importance de cette phosphorylation dans le mécanisme de l'absorption, j'ai été amené à essayer d'augmenter le processus de phosphorylation dans l'organisme et surtout au niveau de l'intestin. Je me suis adressé à la lactoflavine, ou vitamine B_2, qui semble jouer un rôle important dans les processus biologiques d'oxydo-réduction et de phosphorylation. On sait que la carence en vitamine B_2 provoque, outre une anémie progressive et des perturbations de la croissance, des troubles de l'absorption intestinale du glucose sans qu'on puisse déceler de lésions organiques au niveau du tractus digestif (Johnstone et Reed, 1937; Harris, 1937).

La lactoflavine n'est active que sous la forme phosphorylée, lactoflavine-phosphate. Quand on administre de la lactoflavine pure, cette dernière a donc besoin de se copuler avec une molécule de phosphate.

J'ai procédé à deux séries d'expériences. Le premier lot de Rats reçut 15 mg. de lactoflavine, par voie intramusculaire, en 3 fois pendant 5 jours,

Tableau XLVII

Action de la lactoflavine sur l'absorption intestinale du glucose.

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
1° Action de la lactoflavine.								
233 F . .	103	2,00	632	613	316	84	81	42
234 M . .	166	2,76	632	380	228	134	80	48
235 M . .	145	2,52	632	435	250	116	80	46
236 F . .	119	2,20	632	531	287	126	106	57
Moyennes .			632	489	270	115	87	48
2° Action de la lactoflavine + phosphate disodique.								
260 M . .	139	2,45	644	463	262	404	290	164
261 M . .	157	2,65	644	410	243	344	219	130
262 F . .	114	2,14	644	565	301	272	238	127
263 F . .	113	2,13	644	569	302	280	247	131
Moyennes .			644	502	277	325	248	138

la dernière injection étant pratiquée 6 heures avant l'ingestion du glucose pour l'épreuve d'absorption.

Le 2e lot reçut à la fois de la lactoflavine et du phosphate de Na. Le 1er jour, les animaux reçurent une injection de 5 mg. de lactoflavine. Le 2e jour une injection de 5 mg. de lactoflavine et o g. o5 de phosphate disodique, le 5e jour o g. 10 de phosphate disodique et le 6e jour 3 heures avant l'ingestion du glucose une injection de 5 mg. de lactoflavine et de o g. 10 de phosphate.

Le premier fait important est que la lactoflavine seule, administrée à doses assez élevées, provoque immédiatement une diminution de l'absorption intestinale du glucose. Le coefficient d'absorption tombe à 87 mg. par kilogramme et par heure. Le deuxième point est la constatation du fait que l'administration simultanée de lactoflavine et de phosphate disodique provoque par contre une nette augmentation de l'absorption. Le coefficient passe à 248 mg. par kilogramme et par heure. Ces expériences mettent en relief le rôle capital de l'élément « phosphate » dans l'absorption intestinale du glucose.

Comment peut-on cependant essayer d'interpréter cette action de la lactoflavine seule? Il est connu que pour être utilisée par l'organisme animal, la lactoflavine doit être transformée en ester lactoflavine-phosphorique. Cet ester serait la forme active de la vitamine, la lactoflavine elle-même ne constituant qu'une « pro-vitamine. » D'après Rudy (1936), cette phosphorylation de la lactoflavine aurait lieu dans la muqueuse intestinale elle-même. Il est donc vraisemblable que l'administration de fortes doses de lactoflavine accapare tous les processus de phosphorylation au niveau de la muqueuse intestinale, tout l'acide phosphorique utilisable pour le mécanisme étant utilisé à former l'ester lactoflavine-phosphorique. Ainsi serait ralentie la phosphorylation du glucose qui permet son absorption active. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'administration simultanée d'acide phosphorique (sous forme de phosphate disodique) permet alors l'augmentation de l'absorption du glucose. A la condition de pouvoir lui fournir l'acide phosphorique nécessaire, il semble bien que la lactoflavine soit susceptible de provoquer une augmentation immédiate de l'absorption intestinale du glucose.

Ces constatations m'ont amené d'ailleurs à étudier l'action de la lactoflavine sur l'absorption des animaux surrénalectomisés et thyroïdectomisés. Verzar et Laszt (1936) ont montré que chez des Rats surrénalectomisés et privés de vitamine B_2, l'hormone cortico-surrénale est incapable d'assurer la survie. Par contre, l'administration d'acide flavine-phosphorique maintient en vie les animaux sans surrénales. Verzar et Laszt (1937) rapportent aussi que les Rats surrénalectomisés, ne recevant pas d'hormone corticale, survivent si on leur administre de l'acide lactoflavine-phosphorique, mais non si on leur donne de la lactoflavine seule. Pijoan et Oberg (1937) constatent également la survie de Rats surrénalectomisés à qui on administre de la lactoflavine-phosphate.

J'ai étudié l'absorption du glucose chez des Rats surrénalectomisés depuis 8 jours et thyroïdectomisés depuis 20 jours et recevant avant l'épreuve d'absorption le mélange lactoflavine-phosphate disodique.

J'ai obtenu les résultats consignés dans le tableau XLVIII.

TABLEAU XLVIII

Action de la lactoflavine + phosphate sur les animaux surrénalectomisés et thyroïdectomisés.

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée pour 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
1° *Action de la lactoflavine + phosphate chez l'animal surrénalectomisé.*								
238 M. .	157	2,65	728	463	274	230	146	87
239 M. .	132	2,36	728	551	308	206	156	87
245 F. .	144	2,50	660	458	264	232	161	93
246 F. .	138	2,43	660	478	271	225	163	92
Moyennes.			694	487	279	223	156	89
2° *Action de la lactoflavine + phosphate chez l'animal thyroïdectomisé.*								
250 M. .	100	1,96	632	632	322	260	260	132
251 M. .	136	2,41	632	464	262	272	200	113
252 F. .	117	2,18	632	540	269	176	150	80
253 F. .	66	1,49	632	957	424	328	497	220
Moyennes.			632	648	324	259	277	136

L'administration de la lactoflavine associée à du phosphate disodique est donc susceptible de modifier le taux d'absorption intestinale du glucose chez les animaux surrénalectomisés et thyroïdectomisés. Pour les Rats surrénalectomisés, le taux d'absorption augmente de 108 à 156 mg. par kilogramme et par heure et pour les Rats thyroïdectomisés de 110 à 277 mg. L'ensemble lactoflavine-phosphate est donc capable de ramener le taux d'absorption du glucose à un taux voisin de la normale chez des Rats sans surrénales et sans thyroïde. D'ailleurs, dans ces expériences, on constate une différence sensible entre l'action sur le Rat surrénalectomisé et le Rat thyroïdectomisé.

Dans le premier cas, le taux remonte mais toutefois demeure inférieur à la normale. Dans le cas de la thyroïde, au contraire, il se produit une augmentation du taux d'absorption qui dépasse même le niveau normal.

Ces faits montrent que la lactoflavine intervient dans le mécanisme de l'absorption intestinale du glucose. Ce résultat est en tous points conforme aux conclusions de BEIGBLECK et LEEMANN (1944) qui ont récemment montré que le métabolisme des glucides ne peut pas se faire complètement sans lactoflavine. D'autre part, ces expériences prouvent le rôle important de la phosphorylation dans les processus de l'absorption intestinale des glucides. Les glandes endocrines, telles que la cortico-surrénale et la thyroïde, agi-

raient sur l'absorption intestinale du glucose en modifiant le mécanisme de la phosphorylation.

C'est une confirmation, bien que de nature différente, des résultats de Hoff (1939) qui a pu montrer que la glycosurie produite par 0 g. 75 de phloridine par kilogramme chez des chiens, était diminuée par des injections répétées de lactoflavine, juste avant et 3 heures après les injections de phloridzine. De même, l'injection de 10 mg. de corticostérone synthétique, juste avant et 4 heures et 8 heures après la phloridzine, provoquait une diminution de la glycosurie. C'était montrer à la fois l'importance de la phosphorylation dans le métabolisme glucidique et la participation de la cortico-surrénale et de la lactoflavine au mécanisme même de cette phosphorylation. Mes expériences montrent qu'on peut admettre qu'il en va de même pour le mécanisme d'action de la thyroïde et au moins partiellement, de l'insuline.

* * *

La conclusion qu'il est possible de tirer de cet ensemble de résultats expérimentaux est que la *phosphorylation se révèle un des processus enzymatiques fondamentaux de l'absorption intestinale du glucose*. Pour être absorbé à un taux normal par la muqueuse intestinale, un hexose « physiologiquement important » doit être phosphorylé. Cette traversée de la muqueuse intestinale est donc un *processus actif* où entrent en jeu certains facteurs enzymatiques. Quand on supprime expérimentalement la phosphorylation, par la phloridzine par exemple, les hexoses physiologiquement importants ne sont plus absorbés qu'à un taux minime : c'est l'absorption « résiduelle » qui est l'absorption normale des hexoses et pentoses non physiologiques et qui ne dépend vraisemblablement que de simples processus de diffusion.

Les facteurs endocriniens qui modifient l'absorption intestinale du glucose, agissent en activant ou en inhibant des processus enzymatiques de la muqueuse intestinale, et en particulier les processus de phosphorylation.

CHAPITRE IX

INFLUENCE DE L'ABSORPTION INTESTINALE SUR LES MODIFICATIONS DE L'APPÉTIT DE L'ANIMAL POUR LE GLUCOSE

Les expériences précédentes ont mis en relief :

— d'une part, l'importance des facteurs endocriniens sur l'absorption intestinale du glucose,

— d'autre part, un étroit parallélisme entre les modifications de cette absorption intestinale et les variations de l'appétit pour les glucides.

La constatation d'un tel parallélisme me permet d'émettre l'hypothèse qu'il existe une relation directe entre les variations de l'appétit et celles de l'absorption.

Pour reconnaître la validité de cette hypothèse, il était nécessaire de vérifier, si, réciproquement, les modifications provoquées de l'absorption intestinale du glucose entraînaient des variations parallèles de l'appétit glucidique.

Mes expériences sur le mécanisme de l'absorption intestinale du glucose m'ont montré le rôle inhibiteur important de la phloridizine. Aussi était-il logique que j'entreprenne des expériences sur l'appétit en utilisant ce corps. J'ai ensuite étudié l'action de la lactoflavine sur l'appétit glucidique.

1° Action de la phloridzine sur l'appétit glucidique.

J'ai administré à des Souris 13 fois la dose de 0 g. 02 de phloridzine en injections intramusculaires, pendant une période de 18 jours. Comme le montre le tableau XLIX, les résultats de cette expérience sont extrêmement nets et indiquent que la phloridzine possède une action marquée sur la consommation glucidique.

Tableau XLIX

Action de la phloridzine sur l'appétit glucidique.

		Avant (30 jours)	Pendant et après			
			1-10	11-20	21-30	31-42
LXXIX.	Glucose	4,07	2,02	1,57	3,18	2,67
	Maltose	2,17	1,18	2,55	2,56	2,02
	Saccharose	2,10	2,09	1,77	1,53	3,12
	Lactose	1,31	0,55	0,45	0,07	0,87
	H^2O	0,24	0,77	0,11	0,20	0,29
LXXX.	Glucose	11,65	12,09	11,14	9,84	5,69
	Saccharose	2,99	3,22	0,97	0,82	2,05
	Maltose	2,71	1,24	1,65	0,53	0,28
	Lactose	1,40	0,22	0,45	—	0,54
	H^2O	0,15	0,17	0,20	0,13	0,14
LXXXI.	Glucose	4,53	2,76	2,85	5,69	4,04
	Saccharose	1,87	2,60	2,13	1,60	1,95
	Maltose	1,43	0,78	0,99	1,55	1,96
	Lactose	0,43	0,39	0,47	0,30	0,43
	H^2O	0,14	0,14	0,14	0,13	0,16
LXXXIII.	Glucose	5,30	4,35	5,12	3,73	3,31
	Saccharose	1,19	2,23	1,09	1,28	2,61
	Maltose	1,35	0,57	0,86	0,99	0,40
	Lactose	0,79	0,67	0,33	0,22	0,68
	H^2O	0,25	1,18	0,29	0,31	0,26

L'administration de phloridzine produit en effet une diminution très nette et parfois très importante de la consommation des divers glucides offerts au choix des animaux. Un point remarquable est que tous les glucides : glucose, saccharose, maltose et lactose, subissent une chute de leur consommation. Cette action est rapide et se manifeste pratiquement dès le début des injections, dure pendant toute leur durée et se termine assez rapidement après l'arrêt de la phloridzine.

La courbe de consommation du glucose de la Souris LXXIX (fig. 29), prise comme exemple, montre l'effet caractéristique de la phloridzine sur l'appétit. La consommation diminue pendant toute la durée des injections et reprend un taux à peu près normal à la fin de l'expérience. Suivant les préférences individuelles, on peut constater que la plus forte diminution de consommation porte tantôt sur l'un, tantôt sur l'autre des glucides offerts. Si on examine la quantité totale des glucides consommés, il est facile de constater qu'il se produit une diminution globale très nette qui varie entre 28,2 et 67,5 o/o.

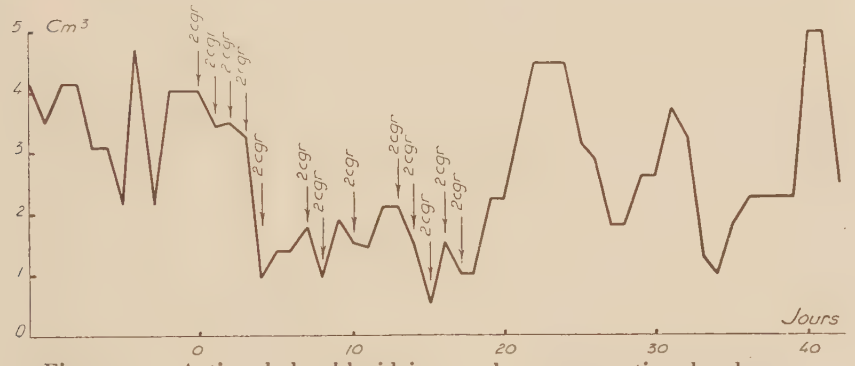


Fig. 29. — Action de la phloridzine sur la consommation du glucose.

Voici d'ailleurs un tableau (tableau L) donnant le total des quantités de glucides (exprimées en grammes) consommées par les animaux aux différentes phases de l'expérience :

TABLEAU L

	Avant (30 jours)	Pendant et après			
		1-10	11-20	21-30	31-42
LXXIX . . .	0,965	0,584	0,634	0,734	0,868
LXXX . . .	1,875	1,677	1,421	1,119	0,856
LXXXI . . .	0,826	0,653	0,644	0,914	0,838
LXXXIII . . .	0,863	0,782	0,740	0,622	0,700

Pendant toute la durée de l'administration de la phloridzine, les animaux présentèrent de la glycosurie. C'est d'ailleurs en raison de cette glycosurie que certains auteurs ont parlé de « diabète phloridzinique ». Il ne s'agit pas, en réalité, d'un état véritablement diabétique, et, entre autres symptômes, l'hyperglycémie est absente. Il s'agit simplement d'une « glycosurie phloridzinique », *due au fait que la phloridzine inhibe également la réabsorption tubulaire du glucose au niveau des reins.* D'autre part, l'action de la phloridzine est temporaire et dès que le produit cesse d'être administré, les animaux recouvrent un état normal. Il est facile de constater d'ailleurs les grandes différences qui existent entre l'action de la phloridzine et l'action de l'alloxane, tant au point de vue de l'appétit glucidique que de l'appétit général de l'animal.

Le fait important à retenir de cette expérience est donc que *la phloridzine, inhibitrice de l'absorption intestinale des glucides, provoque également la diminution de l'appétit glucidique.*

2° Action de la lactoflavine et du phosphate disodique sur l'appétit glucidique.

La lactoflavine, seule ou associée au phosphate disodique s'est montrée posséder une action manifeste sur l'intensité de l'absorption intestinale du glucose. J'ai donc repris l'étude de cette substance en fonction de l'appétit glucidique. J'ai expérimenté sur plusieurs lots d'animaux, en utilisant soit la lactoflavine seule, soit le phosphate disodique seul, soit l'association des deux substances.

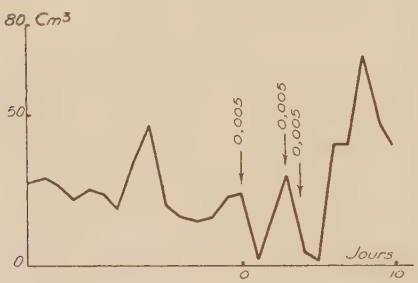


Fig. 30. — Action de la lactoflavine seule sur la consommation du glucose.

a) *Action de la lactoflavine seule.* — J'ai mesuré l'appétit pour le glucose sur les Rats. Le tableau LI et la courbe de la figure 30 donnent la marche de l'expérience. La lactoflavine fut administrée par voie intramusculaire, à la dose totale de 15 mg. en 3 fois. L'effet peut être divisé en deux périodes : chaque injection de lactoflavine détermine, dans la journée qui suit, une chute immédiate de la consommation du glucose, qui augmente et dépasse le taux normal dès l'arrêt des injections. La figure 30 montre bien cette action en deux temps. La première injection de 5 mg. fait tomber la consommation à 2 cm³ le lendemain, puis augmentation à 31 cm³ le 4ᵉ jour. L'injection consécutive de deux fois 5 mg. fait retomber la consommation à 2 cm³ le lendemain de la dernière injection. Puis on assiste à une augmentation rapide et forte de la consommation qui atteint 69 cm³ le 9ᵉ jour. Ensuite la consommation redescend progressivement à son taux normal.

Cette expérience confirme les constatations que j'ai faites dans mes recherches sur l'absorption L'action immédiate de la lactoflavine est de réduire le taux d'absorption intestinale et je retrouve un fait du même ordre sur l'appétit : diminution immédiate, puis augmentation secondaire.

TABLEAU LI

I. — *Action de la lactoflavine sur la consommation du glucose.*

	Avant 20 jours	Pendant 5 jours	Après 5 jours	Variations o/o
Rat n° 215	24,3	16,4	33,8	+ 39,1
Rat n° 216	23,9	11,4	47,4	+ 98,3

II. — *Action du phosphate disodique sur la consommation du glucose.*

Rat n° 196	26,9	21,0	17,0
Rat n° 219	18,7	17,6	33,4

III. — *Action de la lactoflavine + phosphate disodique sur la consommation du glucose.*

	Avant 15 jours	Pendant et après		
		1-5	6-10	11-13
Rat n° 106	83,5	88,2	138,0	105,0
Rat n° 107	86,6	134,0	128,4	112,7
Rat n° 108	69,0	71,8	90,8	82,0

b) *Action du phosphate disodique.* — Le phosphate disodique fut administré en solution à 5 o/o par voie intramusculaire. Les Rats reçurent 3 fois o g. 10 du produit le 1er, le 4e et le 5e jour de l'expérience. Les chiffres du tableau LI (II) montrent les variations de consommation observées. Pendant la période d'administration, la consommation diminue légèrement, et dans la période immédiatement consécutive, chez un animal, cette chute continue très lentement, chez l'autre, il se produit une augmentation passagère de la consommation.

c) *Action de l'ensemble lactoflavine et phosphate disodique.* — L'administration simultanée de lactoflavine et de phosphate disodique donne des résultats beaucoup plus nets sur la consommation du glucose.

Les animaux dans cette expérience reçurent 2 injections consécutives de o g. 10 de phosphate disodique suivies par 4 injections quotidiennes consécutives de 5 mg. de lactoflavine. Je donne dans le tableau LI (III) les résultats obtenus.

Le graphique de la figure 31, pris pour exemple, peut servir à analyser les modalités de l'expérience. A la suite de l'administration du phosphate, la première injection de lactoflavine est immédiatement suivie d'une augmentation de la consommation du glucose. Ici, il n'y a pas la chute préliminaire observée dans les expériences avec la lactoflavine seule. Cette augmentation est bientôt importante et à la fin de l'administration de la lactoflavine, elle s'accroît encore et une diminution ne commence à se manifester que 4 jours plus tard. Cependant la consommation reste encore élevée pendant quelques jours.

J'obtiens donc, par cette expérience, *confirmation de l'action immédiate différente de la lactoflavine selon qu'elle est administrée seule ou asso-*

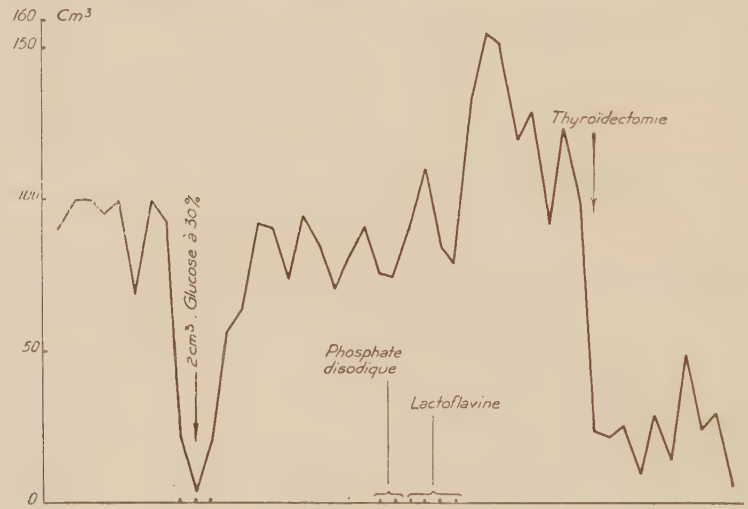


Fig. 31.

ciée avec le phosphate disodique. Les constatations faites à ce sujet au point de vue de la consommation du glucose sont en tous points parallèles aux données obtenues par l'absorption intestinale.

L'action de la lactoflavine sur l'appétit avait d'ailleurs déjà été étudiée par différents auteurs. Griffith et Graham (1929) avaient constaté que chez les animaux l'addition d'un extrait de foie riche en vitamine B_2 augmentait la consommation alimentaire de 21 o/o et la croissance de 37 o/o. La levure, surtout riche en vitamine B_1, n'augmentait la consommation que de 9 o/o. L'augmentation d'appétit dans les deux cas était surtout marquée dans les vingt premiers jours. D'autre part, Drill et Sherwood (1938) montrèrent l'importance de l'action du complexe vitaminique B dans l'action de la thyroïde chez les Rats. La vitamine B_2, en particulier, semble nécessaire pour que, sous l'action de poudre de thyroïde, il se produise une augmentation de l'appétit et le maintien du poids corporel de l'animal. Enfin, Richter et Barelare (1939) ont rapporté que les Rats, carencés en complexe vitaminique B, manifestent une nette aversion pour les hydrates de carbone.

Une étude analytique des divers éléments du complexe B montra que l'administration de lactoflavine supprimait cette aversion pour les hydrates de carbone.

En résumé, *l'étude de la consommation spontanée des glucides sous l'action simultanée ou isolée de la lactoflavine et de phosphate disodique m'a montré que les variations provoquées sont en tous points parallèles aux variations que j'avais pu observer lors de l'étude de l'action de ces mêmes produits sur l'absorption intestinale du glucose.*

3° Action de substances sympatholytiques et parasympatholytiques.

J'ai rapporté au chapitre VII l'action des substances neuro-végétatives sur l'absorption intestinale du glucose. J'ai de nouveau utilisé certaines de ces substances pour étudier leur action possible sur l'appétit glucidique.

a) *Action d'un sympatholytique : le 883 F.* — J'ai utilisé le chlorhydrate de benzo-(diéthyl-amino-méthyl)-dioxane (883 F ou Prosympal) en injections sous-cutanées de solution à 2,5 o/o. Les animaux reçurent 2 cm³,3, en 9 injections réparties sur 14 jours.

Le graphique (fig. 32) indique la répartition des injections ainsi que la

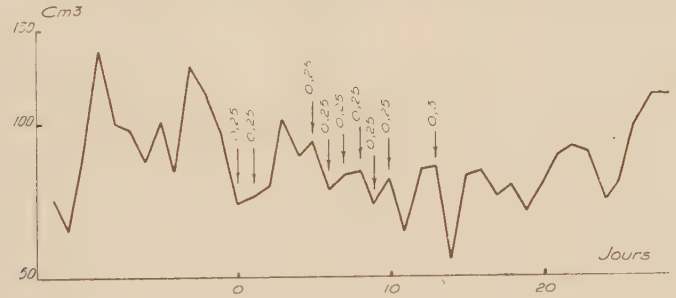


Fig. 32. — Action du 883 F sur la consommation du glucose.

courbe de la consommation de solution glucosée pour l'animal n° 426. L'administration du 883 F détermine une diminution rapide et assez nette de la consommation glucidique des Rats, qui persiste environ 10 à 12 jours après l'arrêt du produit. La diminution est relativement peu importante, de 20 à 26 o/o dans mes expériences. Le tableau LII donne le détail numérique des expériences :

Tableau LII

	Avant (13 jours)	Pendant et après le 883 F.					
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
Rat n° 425 . .	92,3	84,6	77,0	77,3	—	—	—
Rat n° 426 . .	94,5	88,2	80,2	75,0	78,8	86,2	101,7

Comme on peut le constater, l'animal a repris une consommation normale au 30e jour de l'expérience.

b) *Action d'un parasympatholytique : l'atropine.* — J'ai administré le sulfate d'atropine en solution à 1/4.000 en injections sous-cutanées : les animaux reçurent en 9 injections, réparties sur 14 jours, une dose de 2 cm³,7 de la solution, soit une dose totale d'atropine de 0 mg. 675.

Je montre dans la figure 33 la marche de l'expérience pour le Rat n° 428. L'atropine détermine dans ces conditions une augmentation assez rapide de la consommation du glucose qui, malgré de fortes oscillations journalières, se maintient à un niveau assez constant et persiste encore au 30e jour

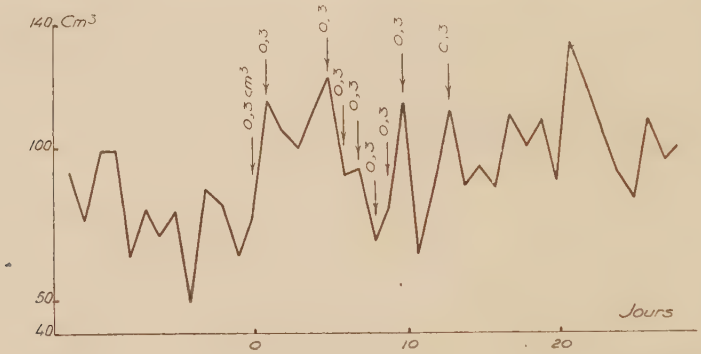


Fig. 33. — Action de l'atropine sur la consommation du glucose.

de l'expérience. Pour l'animal n° 427, la consommation tend à revenir à la normale au 30e jour de l'expérience. Le tableau LIII résume les résultats de cette expérience :

TABLEAU LIII

	Avant (13 jours	Pendant et après atropine					
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
Rat n° 427 . .	77,6	90,4	90,6	89,6	101,6	84,8	80,5
Rat n° 428 . .	78,9	111,4	89,8	89,4	99	106,6	100,2

L'augmentation maxima constatée est de 30 et 41 o/o.

Si l'on compare les deux résultats de ces expériences aux résultats obtenus dans l'étude de l'absorption intestinale, on constate tout d'abord le parallélisme qui existe entre la diminution de l'absorption intestinale et de l'appétit glucidique sous l'action d'agents sympatholytiques.

Mais pour l'atropine, alors que le taux de l'absorption intestinale est légèrement abaissé, la consommation glucidique augmente nettement. Comment peut-on interpréter ces faits ? Il est nécessaire à ce sujet de rappeler

un phénomène physiologique qui accompagne l'administration de l'atropine : la sécheresse des muqueuses.

Chez l'Homme, ce phénomène est constant et provoque d'ordinaire une soif assez intense. Je crois que l'expérience de l'appétit glucidique sous l'action de l'atropine est troublée chez le Rat par un phénomène de cet ordre. Bien que les animaux aient à leur disposition de la solution glucosée et de l'eau ordinaire, il est probable que la soif assez intense, déclenchée par l'atropine, provoque en même temps qu'une consommation hydrique plus abondante (les animaux passant d'une consommation hydrique de 2 cm³, 3 à 15 cm³, 6 par jour, en moyenne) une augmentation de la consommation de solution glucosée. Dans ce cas particulier, il ne s'agirait plus d'un appétit exclusif de solution glucosée, mais d'un simple phénomène de soif.

C'est cette interférence physiologique qui, à mon avis, doit permettre d'interpréter les résultats aberrants de l'expérience avec l'atropine.

* * *

J'ai constaté que la phloridzine entrave l'augmentation de l'absorption intestinale qui se produit normalement après administration de désoxycorticostérone et de thyroxine aux animaux. J'ai donc étudié si la phloridzine provoquait des variations analogues de la consommation du glucose chez les animaux semblablement traités.

a) *Action de la phloridzine sur la consommation du glucose des Rats traités par la thyroxine.* — L'expérience fut menée selon le protocole suivant : les Rats reçoivent 4 mg. 5 de thyroxine en 9 injections, réparties sur une période de 15 jours. Après une période de repos, le 24e jour après le début de l'expérience, les animaux reçurent 4 injections de phloridzine de 0 g. 05, pendant 7 jours. Les résultats ainsi obtenus sont consignés dans le tableau LIV qui donne les consommations de glucose en centimètres cubes de solution à 10 0/0 par jour.

Tableau LIV

	Avant (15 jours)	Pendant et après thyroxine					Pendant phloridzine	
		1-5	6-10	11 15	16-20	21-23	24-29	30-34
Rat n° 197 .	27,8	29,0	39,8	44,6	66,0	93,7	62,6	38,2
Rat n° 198 .	31,0	36,2	42,4	43,2	57,4	55,0	27,4	34,8

La figure 34 représente le cours de l'expérience pour le Rat 197.

Les injections de thyroxine déterminent une augmentation lente et progressive de la consommation du glucose (cf. chap. II, *c*). Après la fin des injections de thyroxine, au 19e jour de l'expérience, l'augmentation devient plus rapide et l'on obtient, entre le 21e et le 24e jour, une consommation journalière moyenne de 93 cm³, 7 avec des clochers à 132 cm³, soit une aug-

mentation de 237 o/o. A ce moment, est administrée la phloridzine. Dès la 1re injection, on constate une chute de la consommation du glucose qui s'accentue à la 2e injection et le glucose consommé est de 42 cm³ le 27e jour. Un arrêt de 48 heures dans les injections de phloridzine s'accompagne d'une brusque augmentation de la consommation qui passe à 89 cm³. Les deux dernières injections de phloridzine abaissent de nouveau la consommation à 31 cm³.

La phloridzine exerce donc, sur l'augmentation d'appétit du glucose par la thyroxine, la même action inhibitrice que j'ai signalée sur l'absorption intestinale de l'animal thyroxiné.

b) *Action de la phloridzine sur la consommation du glucose des Rats traités par la désoxycorticostérone.* — Les Rats reçurent au cours de la

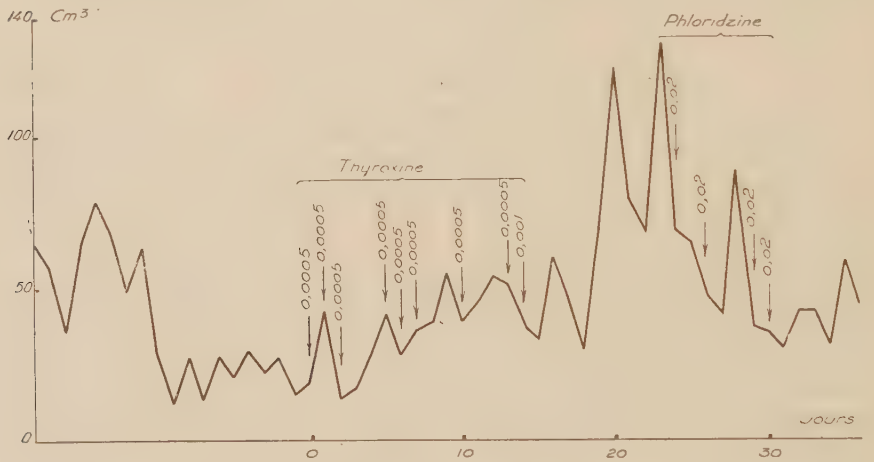


Fig. 34. — Action de la phloridzine après administration de thyroxine.

première partie de l'expérience 25 mg. d'acétate de désoxycorticostérone, en 9 injections, pendant 15 jours. Après une période de repos, le 24e jour, la phloridzine fut administrée selon le même protocole que dans l'expérience précédente : 4 injections de 0 g. 05 en 7 jours.

Le tableau LV indique les résultats obtenus :

Tableau LV

	Avant (15 jours)	Pendant et après désoxycorticostérone					Pendant phloridzine	Après
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-23	24-31	32-36
Rat n° 201 .	44,1	47,6	24,0	24,8	40,6	45,3	46,4	78,7
Rat n° 203 .	47,9	43,4	50,8	52,61	66,2	58,3	43,3	57,3

Je reproduis également le graphique de l'animal 201 (fig. 35).

L'administration de désoxycorticostérone provoque au début une légère diminution de la consommation du glucose. J'ai déjà eu l'occasion au chapitre II de signaler ce fait. L'action de la désoxycorticostérone, en effet, n'est souvent pas immédiate et ne se déclenche qu'après une certaine phase de latence. Vers la fin de la période des injections, la consommation remonte et au 20e jour, l'animal consomme déjà un peu plus qu'avant le début de l'expérience, fait qui indique que la flèche d'augmentation est imminente. A ce moment (24e jour), la phloridzine est administrée. On constate alors une stabilisation de la consommation qui s'abaisse même à 36 cm³ le lendemain de la première injection de phloridzine. Enfin, dès l'arrêt de la phloridzine, la consommation du glucose monte en flèche à 89 et 100 cm³.

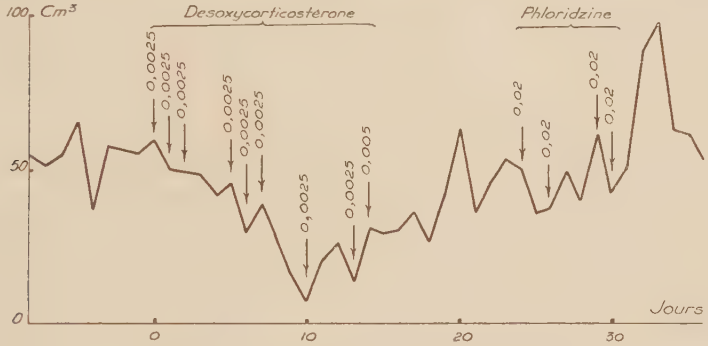


Fig. 35. — Action de la phloridzine après administration de désoxycorticostérone.

Chez l'animal 203, les résultats numériques montrent que l'action de la désoxycorticostérone fut plus rapide, au 20e jour, la consommation a déjà atteint 66 cm³, 2 en moyenne. Chez ce Rat, la phloridzine non seulement stabilise la consommation mais l'abaisse à 43 cm³, 3. Comme précédemment, à l'arrêt de la phloridzine, la consommation remonte.

Ici encore, je retrouve le même parallélisme, chez l'animal avec désoxycorticostérone, entre l'action de la phloridzine sur l'appétit et son action sur l'absorption intestinale du glucose.

* * *

Il me reste à étudier deux aspects particuliers des rapports entre l'appétit glucidique et l'absorption intestinale :

— l'action de l'administration du glucose,

— l'action du travail musculaire.

1° Action de l'administration de glucose.

La question qui se pose à ce propos est la suivante : l'administration de glucose est-elle susceptible de provoquer des modifications de la consommation alimentaire du glucose et du taux de l'absorption intestinale ?

a) *Action sur la consommation glucidique.* — J'ai administré le glucose en solution aqueuse à 30 o/o (sérum glucosé hypertonique) à des Rats préalablement testés. Le 1er jour, les animaux reçurent deux injections sous-cutanées de 5 cm³ et de 3 cm³, soit une quantité totale de glucose de 2 g. 40. Le 2e jour, ils reçurent deux injections de 5 cm³, soit 3 g. de glucose. Le 3e jour, il ne fut pratiqué qu'une seule injection de 4 cm³, soit 1 g. 20 de glucose. La figure 31 (p. 382) donne un exemple de l'évolution de la consommation alimentaire du glucose dans ces conditions expérimentales. Dès l'administration du glucose, la consommation tombe à un chiffre très bas, qui se maintient pendant les trois jours des injections. Dès la cessation du glucose, la consommation remonte et le 6e jour après le début de l'expérience, atteint de nouveau son taux normal.

Le tableau LVI donne les valeurs numériques de la consommation de solution à 10 o/o de glucose en centimètres cubes par jour :

Tableau LVI

	Avant (8 jours)	Pendant et après le glucose						
		1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	6e jour	7e jour
Rat n° 106. .	93,5	23,0	4,0	21,0	57,0	65,0	93,0	91,0
Rat n° 108. .	66,9	9,0	21,0	42,0	51,0	52,0	83,0	64,0
Rat n° 109. .	64,7	19,0	7,0	10,0	10,0	39,0	47,0	62,0

b) *Action sur l'absorption intestinale.* — L'absorption intestinale du glucose fut étudiée après administration sous-cutanée de solution de glucose à 30 o/o. Les Rats reçurent la veille de l'expérience 2 cm³ de solution et 6 heures avant l'expérience d'absorption 5 cm³, soit un total de 2 g. 10 de glucose.

Le tableau LVII montre les résultats ainsi obtenus :

Tableau LVII

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
111 F . .	124	2,26	688	554	304	194	156	85
112 F . .	132	2,36	688	521	291	104	78	44
113 F . .	154	2,62	688	446	262	102	66	38
114 F . .	120	2,22	688	573	310	88	73	39
Moyennes.	-		688	523	292	122	93	51

L'administration de glucose par voie parentérale diminue donc considérablement le taux de l'absorption intestinale du glucose.

Ces constatations expérimentales sont intéressantes à commenter.

Le glucose fourni par une voie extra-digestive est susceptible de provoquer des modifications de l'appétit glucidique. Ce fait montre d'abord qu'il n'est pas nécessaire qu'il y ait réplétion gastrique pour que survienne le rassasiement. D'autre part, la diminution de l'appétit s'accompagne d'hyperglycémie et de baisse de l'absorption intestinale du glucose. L'étude détaillée de l'activité comparée des glandes endocrines sur la consommation glucidique et sur le taux glycémique indique qu'il n'existe pas de parallélisme entre ces deux phénomèmes, tandis que j'ai pu montrer une relation directe et constante entre l'appétit et l'absorption intestinale. Ici encore, je retrouve des modifications strictement parallèles entre ces deux facteurs. L'administration parentérale du glucose produit une chute de la consommation et de l'absorption intestinale glucidiques.

Dans ces conditions, il semble bien que le facteur directement responsable de la diminution de l'appétit soit bien la modification de l'absorption. La particularité dans cette expérience est que cette chute du taux de l'absorption a pour origine une surcharge glucidique de l'organisme, et en particulier une hyperglycémie, et non plus une origine purement endocrinienne.

L'hyperglycémie, dans cette expérience, provoque la diminution de l'absorption intestinale du glucose, qui, à son tour, est responsable de la baisse de la consommation glucidique alimentaire.

Cette restriction de l'apport alimentaire glucidique, à la suite de la surcharge en glucose de l'organisme, peut être en partie expliquée par le blocage secondaire des systèmes phosphocatalytiques. Les processus enzymatiques de phosphorylation étant utilisés pour le glucose extra-alimentaire, la muqueuse intestinale serait momentanément privée de son activité phosphocatalytique nécessaire à l'absorption glucidique. On retrouve ici un phénomène assez semblable à ce qui se produit lors de l'administration de quantités importantes de lactoflavine pure, dont l'utilisation nécessite une phosphorylation préalable (voir chapitre VIII, 2° et chapitre IX, 2°).

2° Action du travail musculaire.

J'ai d'abord recherché si le travail musculaire provoquait des variations de la consommation glucidique de l'animal. J'ai soumis des Rats à un travail musculaire provoqué par une cage tournante, dans laquelle les animaux étaient contraints d'effectuer de la marche pendant un temps donné. La cage tournait à la vitesse de 25 tours par minute et sa circonférence représentait un trajet de 1 m. environ. Le travail effectué pendant 1 heure dans cet appareil représentait donc un trajet de 1.500 m. La durée du travail quotidien varia entre 1 heure et 5 heures 1/2, réparties en plusieurs séances. Le graphique de l'animal n° 200 (fig. 36) montre la répartition du travail et les résultats de ce travail sur la consommation spontanée du glucose.

Je n'ai pas constaté de modifications appréciables de l'appétit glucidique à la suite de ces épreuves de travail musculaire. Les animaux restaient en

bonne santé, s'assoupissaient fréquemment après l'épreuve du travail, mais ne montraient pas un appétit particulièrement modifié. La consommation d'eau ne montra pas de variations.

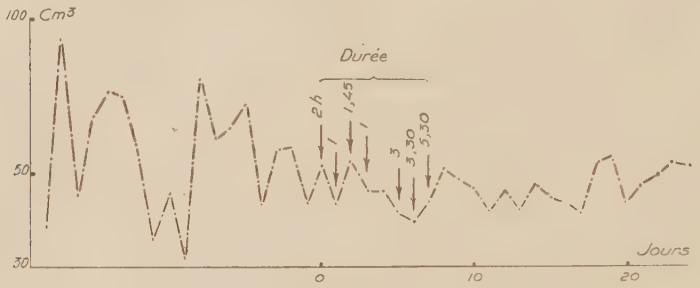


Fig. 36. — Action du travail musculaire sur la consommation du glucose.

Voici d'ailleurs les résultats numériques obtenus :

Tableau LVIII

	Avant	Pendant et après période de travail			
		1-5	6-10	11-15	16-20
Rat n° 196 . .	18,6	13,0	23,4	20,6	33,4
Rat n° 197 . .	44,2	40,2	36,8	30,8	44,6
Rat n° 200 . .	56,9	44,8	44,8	41,6	46,4

L'absorption intestinale se montra elle aussi inchangée à la suite de l'épreuve du travail musculaire. Tous les taux d'absorption observés demeuraient strictement normaux.

Il est possible que, dans ces expériences, le Rat bien nourri et en bonne santé se soit montré un animal peu favorable à une telle étude.

Par contre, je dois signaler que Mackey et Clark (1941) ont obtenu des résultats intéressants sur l'action du froid sur l'appétit du Rat : une température extérieure froide augmente l'appétit du Rat pour le glucose et simultanément des expériences d'absorption intestinale, pratiquées avec des solutions de glucose à 5o o/o, montrèrent des coefficients d'absorption intestinale supérieurs à 5oo mg. par kilogramme et par heure.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

Au terme de cette troisième partie de recherches, quels éléments nouveaux m'apportent les données expérimentales ?

Il s'agissait, d'une part, de déterminer le mécanisme même par lequel

agissent les glandes endocrines étudiées sur l'absorption intestinale du glucose ; et d'autre part, de rechercher si des modifications expérimentales de l'absorption intestinale du glucose sont susceptibles de provoquer des variations de l'appétit glucidique.

Une étude détaillée de l'absorption intestinale du glucose m'a montré que l'action des glandes endocrines n'est pas directement en rapport avec des modifications provoquées du système neuro-végétatif intestinal. S'il existe incontestablement une action du système neuro-végétatif sur l'absorption intestinale du glucose, ce n'est pas ce mécanisme qui doit être invoqué à la base de l'action des glandes endocrines. La persistance de l'augmentation de l'absorption par les substances hormonales, après section de la moelle cervicale, met bien en évidence ce fait.

Les glandes endocrines agissent sur les processus de l'absorption intestinale du glucose en modifiant certaines activités enzymatiques de la muqueuse intestinale elle-même. La phloridzine, qui inhibe les processus de phosphorylation, a montré une action inhibitrice sur l'augmentation d'absorption que provoquent normalement des hormones telles que la thyroxine, l'insuline et la désoxycorticostérone.

De plus, chez le Rat, à moelle cervicale sectionnée, la phloridzine agit encore et supprime la partie d'absorption « active » qui subsistait.

D'autre part, la lactoflavine s'est montrée un agent activant l'absorption intestinale, principalement lorsqu'elle est associée au phosphate disodique. J'ai pu également montrer qu'elle est capable, chez l'animal thyroïdectomisé ou surrénalectomisé, de rétablir l'absorption intestinale du glucose à un taux très voisin de la normale. L'ensemble de ces faits expérimentaux montre donc que les glandes endocrines modifient le taux de l'absorption intestinale en provoquant des modifications des processus phosphocatalytiques au niveau de la muqueuse intestinale.

Ces expériences confirment également l'idée actuellement admise que le phénomène d'absorption active des sucres physiologiques, et du glucose en particulier, est dû à une estérification préalable par l'acide phosphorique, sans qu'il soit bien entendu possible de savoir qu'il s'agit d'une phosphorylation directe ou d'une polymérisation suivie de phosphorolyse.

Connaissant ce mécanisme d'action des glandes endocrines, je pouvais alors étudier si des modifications de l'absorption, dues à des troubles des processus de phosphocatalyse, étaient susceptibles d'entraîner des variations de l'appétit glucidique. J'ai pu ainsi établir que la phloridzine diminue la consommation glucidique de l'animal, alors que la lactoflavine-phosphate l'augmente. L'action de la thyroxine et de la désoxycorticostérone, qui provoquent normalement une très forte augmentation de la consommation glucidique, est inhibée par la phloridzine.

Enfin, l'administration de glucose par voie extra-alimentaire diminue très fortement la consommation glucidique des animaux, en même temps qu'elle abaisse fortement le taux de l'absorption intestinale du glucose.

Cette série de contre-épreuves expérimentales confirme donc complètement l'hypothèse que j'émettais à la fin de la deuxième partie de ce travail, à savoir : les processus d'absorption intestinale jouent un rôle primordial

dans l'ensemble des régulations physiologiques qui déterminent l'appétit glucidique. Toute action physiologique, modifiant l'absorption intestinale, modifie dans le même sens la consommation glucidique spontanée de l'animal.

Il m'est également permis d'ajouter, à cette conclusion générale, que les variations de l'activité phosphocatalytique de la muqueuse intestinale jouent un rôle, qui semble essentiel, dans la régulation même de l'absorption intestinale des glucides.

QUATRIÈME PARTIE

LE ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LA RÉGULATION DE L'APPÉTIT GLUCIDIQUE

CHAPITRE X

L'HYPOTHALAMUS ET LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ

L'ensemble des recherches précédentes a mis en évidence une régulation endocrinienne de l'appétit glucidique, s'opérant particulièrement par l'intermédiaire d'une régulation de l'absorption intestinale des glucides. Surrénale, thyroïde, pancréas interviennent d'une façon active dans cette régulation et le chef de file endocrinien, l'hypophyse, exerce également une action marquée. Cependant, les résultats obtenus dans les expériences se rapportant à l'hypophyse sont parfois paradoxaux et nécessitent de ce fait un complément d'investigation.

L'hypophysectomie est suivie d'une diminution de l'appétit glucidique. Ce résultat est tout à fait en accord avec nos connaissances sur le rôle hypophysaire : l'hypophysectomie supprime, en effet, la production des stimulines diverses qui déclenchent normalement par voie hormonale la sécrétion de la plupart des autres glandes endocrines. L'ablation de l'hypophyse supprimant la production de cortico-stimuline, de thyro-stimuline, et de pancréato-stimuline, on conçoit assez aisément que l'effet global produit soit une résultante de l'inactivation partielle des trois glandes endocrines intéressées.

Mais un premier fait d'apparence paradoxale a été mis en évidence par la constatation de l'action de l'extrait antéhypophysaire sur la consommation glucidique de l'animal normal. L'hypophyse antérieure, administrée à doses importantes et moyennement prolongées, provoque une diminution très nette de l'appétit glucidique. Contrairement à ce qu'il est classique d'observer en physiologie endocrinienne, je n'obtenais donc pas, par injection de l'extrait, l'inverse du syndrome d'ablation. Une première explication pouvait être fournie par le fait que l'extrait anté-hypophysaire administré provoquait un état de « diabète hypophysaire », semblable à celui décrit par Young, chez le Chien, et sur lequel Hedon et Loubatières (1942) ont encore insisté récemment. Cependant des expériences, effectuées avec un extrait anté-hypophysaire thyréotrope, me donnèrent encore des résultats semblables en ce qui concerne l'appétit pour les glucides.

Ainsi ai-je été amené à envisager que, vraisemblablement, dans la régulation hormonale de l'appétit pour les glucides, l'hypophyse ne jouait pas

seule le rôle de régulateur central. Depuis les recherches fondamentales de Camus et Roussy, en 1912, on connaît l'importance capitale de l'hypothalamus dans la régulation de très nombreuses fonctions organo-végétatives, et les nombreux travaux modernes ont mis l'accent sur l'intimité des relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse, physiologiquement et anatomiquement unis sous la dénomination de « complexe hypothalamo-hypophysaire ». C'est donc vers l'étude du rôle de l'hypothalamus dans la régulation de l'appétit glucidique que j'ai orienté mes recherches ultérieures.

Données anatomiques.

Sans aborder l'étude histophysiologique détaillée de l'hypothalamus, je donnerai très succinctement les points essentiels de la structure anatomique de cette importante région de la base du cerveau.

L'hypothalamus répond en partie au tuber cinereum des auteurs classiques. Il est limité en avant par la zone pré-optique, en arrière par le sub-thalamus, qui le sépare du mésencéphale, et latéralement par la zone parolfactive et le subthalamus.

On peut subdiviser l'hypothalamus en deux parties :

— l'hypothalamus antérieur, présentant des rapports particulièrement étroits avec l'hypophyse et l'hypothalamus postérieur.

L'hypothalamus est constitué par un ensemble de masses cellulaires diverses, constituant ce que l'on appelle les « noyaux de l'hypothalamus », réunies entre elles et avec d'autres formations nerveuses ou glandulaires par des fibres d'association.

D'après les travaux de Gurdjian (1927), de Krieg (1932) et de Roussy et Mosinger (1939) on peut ainsi classer les différentes parties de l'hypothalamus du Rat :

A. *L'hypothalamus antérieur comprend les formations suivantes :*

1° La substance grise périventriculaire de l'hypothalamus antérieur (Roussy et Mosinger) qui peut se subdiviser en noyau paraventriculaire supérieur et noyau paraventriculaire inférieur ou noyau de l'infundibulum.
2° La substance grise fondamentale de l'hypothalamus antérieur (Roussy et Mosinger).
3° Le noyau ovoïde ou supra-chiasmatique.
4° Le noyau tangentiel (Cajal) ou supra-optique de Lenhossek.
5° Le noyau paraventriculaire de Malone.
6° Les noyaux propres du tuber (Koelliker).
7° Le noyau pallido-infundibulaire de Greving (noyau ento-pédonculaire).
8° Le segment anté-hypothalamique du noyau hypothalamo-mamillaire.

B. *L'hypothalamus postérieur comprend également 8 formations importantes :*

1° La substance grise périventriculaire de l'hypothalamus.
2° La substance grise fondamentale de l'hypothalamus postérieur.
3° Le noyau mamillaire interne (ou corps mamillaire).
4° Le noyau mamillaire latéral ou noyau intercalaire.
5° Le noyau pré-mamillaire.
6° Le noyau supra-mamillaire.
7° Le noyau hypothalamo-mamillaire (Roussy et Mosinger) ou noyau mamillo-infundibulaire de Malone.
8° La substance réticulaire de l'hypothalamus.

Les principales voies de conduction que l'on a pu déterminer dans l'hypothalamus peuvent être ainsi résumées :

1° Des voies d'association homolatérales et commissurales intra-hypothalamiques réunissant les différents noyaux entre eux.

2° Des voies hypothalamo-sous-thalamiques, reliant surtout l'hypothalamus à des formations du système extra-pyramidal.

3° Des voies afférentes, unissant l'hypothalamus à l'amygdale, à l'hippocampe, au cortex pyriforme, au bulbe olfactif, au septum, à l'aire pré-optique. Les plus importantes semblent être les quatre premières connexions citées. Il semble, d'autre part, que la région est surtout intéressée aux phénomènes d'association des réponses olfactives complexes, aux réponses motrices et aux manifestations de comportement instinctif. Je souligne en passant l'intérêt de cette notion, sur laquelle Krieg (1932) a spécialement attiré l'attention, et qui me permettra ultérieurement d'interpréter, au moins partiellement, certains phénomènes gustatifs que j'ai signalés au chapitre III (p. 328).

4° Des voies efférentes, pour l'hypophyse par la tige pituitaire (Roussy et Mosinger) et pour le tronc cérébral.

D'ailleurs, comme le soulignent Roussy et Mosinger (1939), il est à noter que des neurones voisins peuvent envoyer leurs cylindraxes dans des directions opposées, d'où le fait important : l'excitation ou la lésion expérimentale d'une zone de l'hypothalamus antérieur détermine ses effets simultanément par deux mécanismes : 1° le mécanisme neural direct, dû à la transmission de l'influx nerveux par les voies hypothalamiques descendantes ; 2° le mécanisme neuro-hormonal central.

Enfin, il est essentiel de savoir que les corrélations hypothalamo-hypophysaires se font suivant une double direction. En effet, si l'hypothalamus pourvoit à la régulation du fonctionnement hypophysaire, l'hypophyse, à son tour, exerce une action régulatrice sur le fonctionnement de l'hypothalamus.

D'autre part, il semble bien que ce sont surtout les noyaux de l'hypothalamus antérieur qui jouent un rôle important dans les régulations organo-végétatives.

Données physiologiques.

Des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, à la suite de lésions expérimentales de l'hypothalamus, ont été décrits par Aschner en 1912, puis par Camus, Roussy et leurs collaborateurs, par Bailey et Bremer, et par de nombreux autres auteurs. On peut provoquer, chez l'animal, de la glycosurie par des lésions expérimentales de la base du cerveau.

Davis, Cleveland et Ingram (1935) en lésant les noyaux de la région tubérienne, déterminent de l'hyperglycémie et de la glycosurie et de telles lésions empêchent également la production du diabète par pancréatectomie.

Barris et Ingram (1936) ont pu localiser avec précision le point de l'hypothalamus sur lequel ils intervenaient. De petites lésions de siège quelconque peuvent produire une glycosurie transitoire, mais quand les lésions portent sur l'hypothalamus antérieur, et en particulier sur le noyau paraventriculaire, il se produit une phase d'hyperglycémie post-opératoire, à laquelle succède une hypoglycémie permanente.

Enfin, Hetherington et Ranson (1940, 1942), par une technique qui évitait tout dommage hypophysaire, ont montré que l'hypothalamus pouvait à lui seul intervenir dans le métabolisme glucidique.

En plus des faits se rapportant à des lésions expérimentales de l'hypothalamus, toute une série d'autres expériences ont montré le rôle important de la base du cerveau dans la régulation hydro-carbonée. L'injection

de substances diverses (air, eau, kaolin) dans les ventricules cérébraux provoque chez l'animal une hyperglycémie marquée mais transitoire, suivie d'une phase d'hypoglycémie (Borrheiti, 1935 ; Rosenow, 1941). De mon côté, j'ai pu décrire, chez l'Homme, tout un ensemble de perturbations métaboliques à la suite de l'injection d'air dans les ventricules cérébraux, soit directement dans les ventricules (ventriculograghie), soit par la technique de l'encéphalographie gazeuse par voie lombaire (1944). En particulier, j'ai pu observer des modifications très importantes du métabolisme des hydrates de carbone.

Il semble d'ailleurs que l'action de l'hypothalamus se produise en grande partie par l'intermédiaire de l'hypophyse, du moins à l'état physiologique normal. Cependant, il reste vraisemblable, comme j'aurai l'occasion de le souligner ultérieurement, que l'hypothalamus est capable, à lui seul, d'exercer une action régulatrice sur les hydrates de carbone.

CHAPITRE XI

ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LE CONTROLE DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE

L'action de l'hypothalamus dans la régulation de l'appétit est directement liée, au point de vue expérimental et clinique, à la question de l'obésité hypothalamique.

Une obésité hypothalamique fut décrite pour la première fois par Mohr (1840), chez une Femme de 57 ans qui devint considérablement obèse dans l'année précédant sa mort. A l'autopsie, on trouva une tumeur hypophysaire assez grande pour déformer la selle turcique et pour déformer et comprimer la base du cerveau, y compris les pédoncules cérébraux, les nerfs optiques, le chiasma et la région de l'hypothalamus. Aucun essai ne fut tenté pour distinguer ce qui revenait à la lésion hypophysaire et à la lésion hypothalamique.

En 1901, Frohlich décrivit son syndrome adiposo-génital, en même temps que Babinski, et attribua tous les symptômes à l'atteinte hypophysaire. Cependant, dès 1904, Erdheim mit en doute la validité de la théorie de Frohlich, en remarquant que, dans certains cas de ce type d'obésité, l'hypophyse était très peu atteinte ; qu'on ne pouvait remarquer aucun type particulier de tumeur hypophysaire et que la compression de la base du cerveau existait toujours quand on constatait l'obésité. Erdheim concluait de ces faits que c'est une lésion nerveuse qui est à l'origine de l'état morbide. Cette théorie reçut une confirmation expérimentale quand, en 1912, Aschner observa de l'adiposité chez des Chiens soumis à des opérations hypophysaires et chez lesquels il constata ultérieurement des lésions de l'infundibulum. Les résultats d'Aschner furent confirmés par Bailey et Bremer (1921) et par Camus et Roussy (1922). Enfin Smith (1927, 1930) rapporta qu'il n'y avait pas d'obésité à la suite de lésions limitées de l'hypophyse chez les Rats, bien que cette obésité apparût chez les animaux avec des lésions mixtes de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Grafe et Grunthal (1929), Biggart et Alexander (1939), Hetherington et Ranson (1939) confirmèrent les résultats de Smith.

Hetherington (1940) et Hetherington et Ranson (1940), en utilisant l'appareil de Horsley-Clarke, produisirent l'obésité hypothalamique chez des Rats, chez lesquels, pour la première fois, une lésion hypophysaire directe était évitée. Hetherington et Ranson (1942) rapportèrent également la production de l'obésité

hypothalamique typique chez des Rats hypophysectomisés. Leur étude amena à la conclusion que la lésion hypophysaire est importante dans l'étiologie de l'obésité seulement quand elle provoque un trouble hypothalamique par compression ou infiltration tumorale

La question de l'origine même de cette obésité fut étudiée par KELLER et ses collaborateurs (KELLER, HARE et d'AMOUR, 1933 ; KELLER et NOBLE, 1935, 1936 ; KELLER, NOBLE et HAMILTON, 1936). Ils constatèrent que cette obésité était associée à une « augmentation de l'appétit ».

Ce sont surtout les travaux de TEPPERMAN, BROBECK et LONG (1943) qui ont montré expérimentalement que les animaux (Rats) devenaient obèses parce qu'ils étaient atteints d'un trouble intéressant primitivement le contrôle *quantitatif* de la consommation alimentaire. Cependant ces auteurs ne trouvèrent pas de modifications *qualitatives* de la consommation alimentaire.

C'est ce point particulier que j'ai repris expérimentalement.

Action des lésions hypothalamiques sur la consommation spontanée des glucides chez le Rat.

Pour obtenir des lésions hypothalamiques chez le Rat, j'ai utilisé une technique assez voisine de la méthode utilisée par les auteurs américains, qui en diffère cependant par le fait que je n'avais pas à ma disposition l'appareil stéréotaxique de Horsley-Clarke.

Après avoir pratiqué une incision longitudinale sur le dessus du crâne et débarrassé la surface osseuse crânienne des adhérences aponévrotiques, je fore, à l'aide d'une fraise de dentiste, deux petits trous de trépanation à 2 mm. de chaque côté de la ligne médiane et légèrement en arrière des veines cérébrales supérieures. Il est important au cours de cette opération de ne pas léser de vaisseaux superficiels crâniens, ce qui pourrait compromettre l'avenir de l'animal, et en tout cas, gêner la suite de l'intervention.

Par les orifices ainsi pratiqués, j'enfonce verticalement et très légèrement en dedans, une aiguille très mince de 1/10 de millimètre de diamètre, complètement enduite d'un vernis isolant, sauf à son extrémité sur 2/10 de millimètre de longueur. Quand la pointe de l'aiguille bute contre la paroi osseuse (basi-sphénoïde), on a atteint l'endroit à léser. L'aiguille est reliée à un appareil à électro-coagulation (appareil à diathermie de Dufour et fils, Paris) et je fais passer le courant pendant une demi-seconde environ. Il se produit des lésions de nécrose aux points de contact avec la pointe non vernie de l'aiguille.

Toute l'intervention est pratiquée sous anesthésie à l'éther. L'animal se réveille rapidement après l'opération et dans la plupart des cas, présente dès son réveil une agitation motrice intense. Il déambule en tous sens dans sa cage et ne reste pas un instant immobile. La différence du comportement des animaux au réveil d'une intervention ordinaire et d'une intervention sur l'hypothalamus est absolument frappante.

J'ai ainsi opéré un certain nombre de Rats afin de savoir si les lésions hypothalamiques provoquent des modifications de la consommation du glucose.

A peine les animaux sont-ils revenus de l'anesthésie qu'ils se mettent à manger et à boire avec voracité et gloutonnerie. Ce fait, déjà signalé par

Tepperman, Brobeck et Long (1943), est constant chaque fois que les lésions hypothalamiques sont correctement situées.

L'étude de la consommation glucidique des animaux à hypothalamus lésé m'a montré des modifications très importantes à la suite de l'opération. Je résume tout d'abord les résultats expérimentaux ainsi obtenus (tableau LIV).

Tableau LIX

Centimètres cubes de solution de glucose à 10 o/o consommés quotidiennement.

Rats N°	Avant 20 jours	Après lésions hypothalamiques									
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
178 . .	114,8	128,2	122,0	150,6	123,0	112,4	123,8	119,6	120,8	102,0	116,0
405 . .	45,3	49,0	83,8	64,8	72,8	89,4	77,2	72,0	82,2	72,0	
415 . .	71,2	25,0	110,6	144,0	151,2	121,8	86,2	68,6	49,0	37,6	17,7
417 . .	65,0	153,6	185,4	242,6	198,8	131,0	114,8	127,6	113,2	80,8	92,2
419 . .	12,0	67,7									
429 . .	97,8	97,6	124,6	117,4	96,4	86,4	74,6	94,8	125,0	129,0	
431 . .	109,6	68,4	135,6	163,6	139,6	161,4	148,4	126,4	152,0	177,5	

Sans tenir compte pour le moment de la localisation exacte de la lésion produite (sur laquelle je reviendrai plus loin), j'obtiens donc à la suite de lésions hypothalamiques une très nette et parfois très importante augmentation de la consommation du glucose chez les Rats.

Chez certains animaux (Rats nos 415 et 431), la lésion hypothalamique est suivie d'une phase assez courte (environ 4 à 5 jours) pendant laquelle la consommation de glucose diminue.

Puis, dans la période du 5e au 10e jour, elle subit une augmentation considérable qui la fait très fortement dépasser le niveau normal.

La courbe du Rat 415 (fig. 37) illustre cette modalité : on constate une chute importante de la consommation pendant les 4 jours qui suivent l'opération. La consommation tombe de 65 cm³ le jour de l'opération à 13 cm³ au 3e jour. Le 4e jour l'animal ne consomme encore que 24 cm³ mais le 5e jour, on note une augmentation à 71 cm³, augmentation qui se poursuit très rapidement pour atteindre 162 cm³ le 10e jour. Jusqu'au 26e jour, la consommation de glucose se maintient à un niveau élevé et assez constant. A partir de cette période, on constate une diminution assez brusque de la consommation qui, jusqu'au 45e jour, reste dans le voisinage de 40 à 50 cm³ par jour.

Chez certains animaux (Rat n° 429 par ex.), l'augmentation de consommation du glucose subit un certain temps de latence (5 jours environ) avant de se manifester nettement.

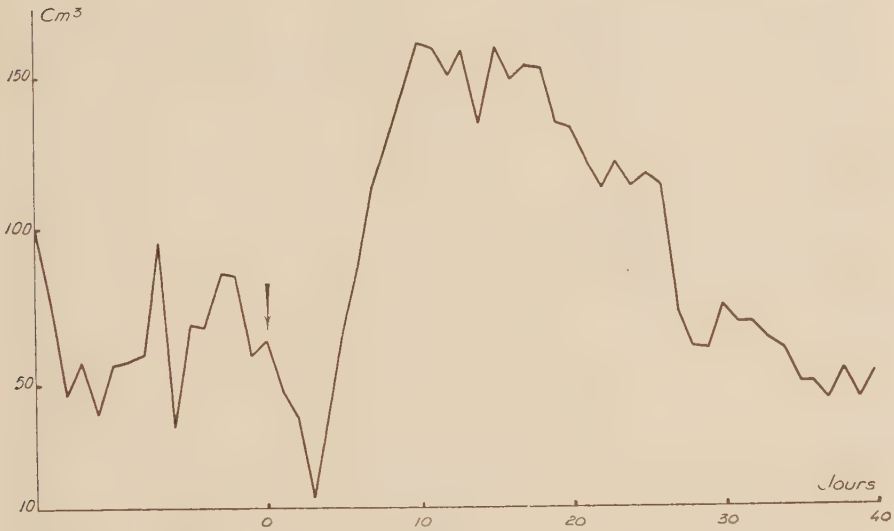


Fig. 37. — Action de lésions hypothalamiques sur la consommation du glucose (Rat nº 415).

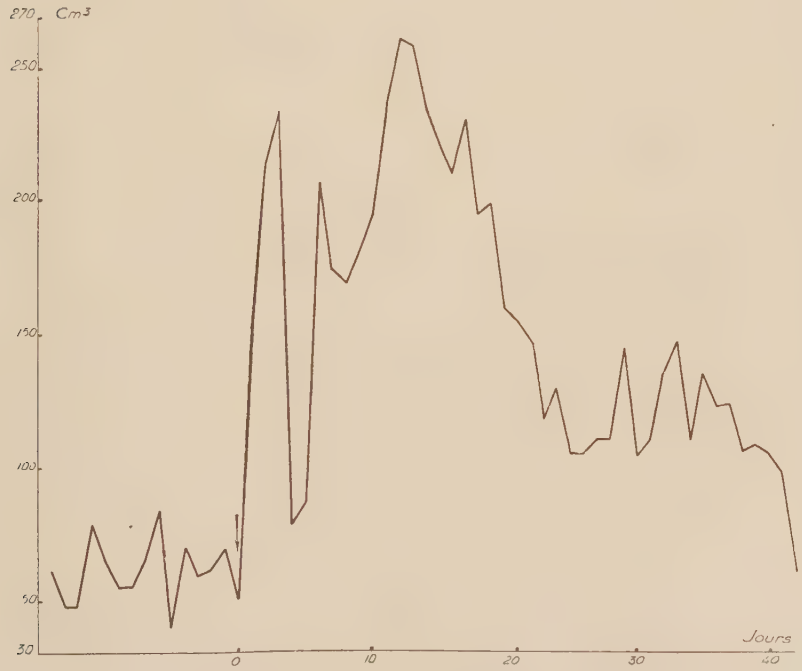


Fig. 38. — Rat nº 417. Action de lésions hypothalamiques sur la consommation du glucose.

Chez d'autres Rats opérés enfin, dès le lendemain de la lésion hypothalamique, la consommation de glucose est très fortement augmentée. La courbe de la figure 38 (Rat n° 417) est particulièrement caractéristique.

Dans les 24 heures précédant l'opération, l'animal avait consommé 51 cm³ de solution glucosée. Le lendemain de cette opération, la consommation est déjà montée à 153 cm³ et cette augmentation se poursuit encore, atteignant la valeur de 235 cm³ au 3e jour. Le 4e et le 5e jour, il se se produit une chute très marquée, puis au 6e jour, de nouveau, on observe une consommation de 208 cm³. De cette date jusqu'au 19e jour, la consommation demeure très élevée, avec quelques oscillations, atteignant même le 12e jour, le chiffre considérable de 262 cm³ (pour un animal pesant 200 g.). A partir du 20e jour, la consommation diminue à une valeur moyenne de 120-130 cm³ (valeur double de la consommation normale antérieure). Du 40e au 50e jour, les chiffres moyens de consommation indiquent des valeurs comprises entre 80 et 90 cm³ par jour.

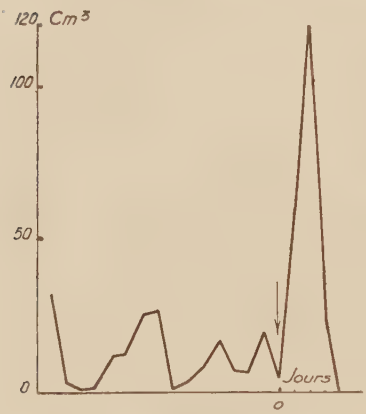


Fig. 39. — Rat n° 419. Action de lésions hypothalamiques sur la consommation du glucose.

Chez l'animal n° 419 (fig. 39), qui ne vécut que quelques jours après l'opération, on peut constater également que le lendemain de la lésion hypothalamique, la consommation du glucose passe de 5 cm³ (valeur moyenne sur 20 jours = 12 cm³), à 60 cm³ et le 2e jour, à 120 cm³. Ce clocher considérable ne dure pas et l'animal meurt le 4e jour.

Chez les Rats n° 178 et n° 405, j'ai pratiqué une lésion hypothalamique unilatérale. Dans ces conditions, j'ai encore observé une augmentation de la consommation glucidique, moins importante cependant que chez les autres animaux où les lésions étaient bilatérales.

La figure 40 (Rat n° 178) montre que l'augmentation, bien que nette, ne fut que temporaire. Au 4e jour après l'opération, on constate une première augmentation, suivie presque immédiatement par une phase de diminution qui dure jusqu'au 7e jour. A partir de cette date, la consommation est nettement augmentée et se maintient élevée jusqu'au 17e jour. Puis une chute se produit et la consommation de glucose reprend au niveau normal, antérieur à l'opération.

Chez l'animal 405 (fig. 41), les résultats, bien qu'analogues dans leur ensemble, montrent cependant quelques particularités.

Après une phase de latence pendant les 5 jours qui suivent la lésion hypothalamique, au 5e jour, il se produit une augmentation assez brutale de la consommation glucidique qui passe d'une moyenne quotidienne de 49 cm³ à la valeur de 116 cm³. Cette poussée dure 2 jours, puis la consommation revient à des valeurs oscillant entre 70 et 100 cm³ par jour. Au 13e jour, on note une chute assez vive de la consommation.

Ces résultats prouvent donc l'action de lésions hypothalamiques sur la consommation glucidique du Rat. Cependant, il semble bien que les lésions hypothalamiques ne sont susceptibles d'une action sur l'appétit que si leur situation est adéquate. En effet, au cours de mes expériences,

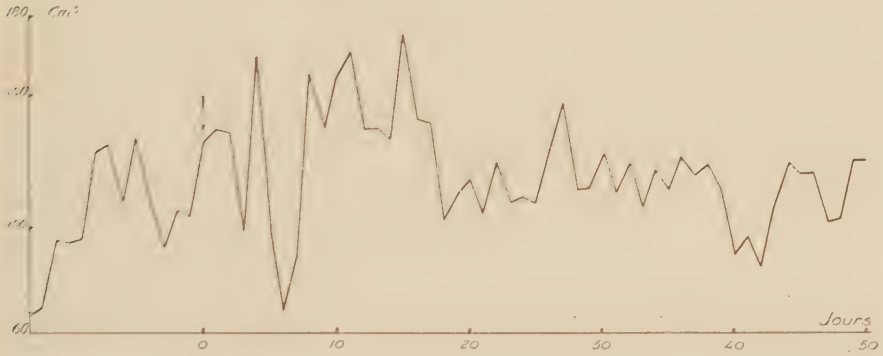


Fig. 40. — Rat n° 178. Action de lésions hypothalamiques unilatérales sur la consommation du glucose.

j'ai assez souvent réalisé des lésions de la base du cerveau qui n'ont pas provoqué par la suite des modifications de l'appétit. C'est en particulier le

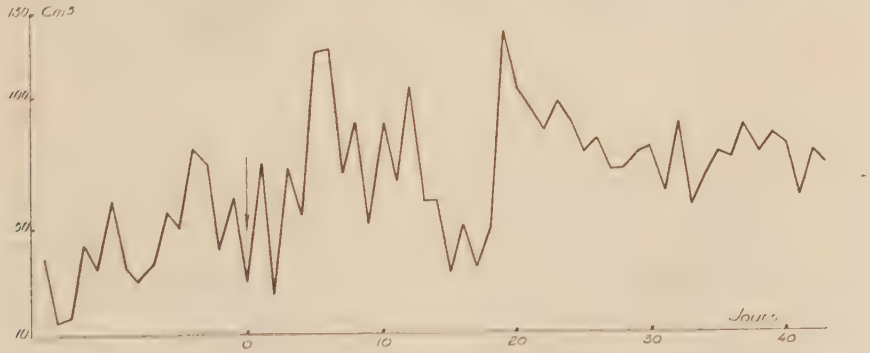


Fig. 41. — Rat n° 405. Action de lésions hypothalamiques unilatérales sur la consommation du glucose.

cas pour les animaux suivants dont je résume le protocole expérimental dans le tableau LX.

Dans le cas de ces animaux, les lésions ne provoquaient aucune modification de l'appétit pour le glucose et les quelques variations numériques observées ne représentent que les fluctuations normales de l'animal.

Tableau LX

	Avant 20 jours	Après lésions de la base du cerveau			
		1-5	6-10	11-15	16 20
Rat n° 401 . .	101,9	80,4	101,4	99,2	103,7
Rat n° 406 . .	91,6	87,6	90,2	99,7	—
Rat n° 421 . .	88,3	84,8	85,2	81,8	81,4
Rat n° 424 . .	76,1	73,0	75,8	75,8	82,0

Localisations des lésions hypothalamiques.

Ces différences observées montrent donc que, dans l'hypothalamus, il existe une zone assez bien limitée dont la lésion détermine des variations de l'appétit glucidique. Pour la commodité de la description, j'ai repré-

Fig. 42. — Schéma de lésions hypothalamiques efficaces.

senté schématiquement (fig. 42, 43, 44 et 45) les lésions provoquées chez quelques-uns des animaux en expérience, et je passerai rapidement en revue les caractères principaux de ces lésions.

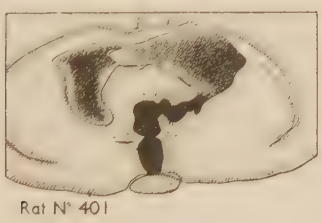
Chez le Rat 178, il existe une seule lésion unilatérale dans l'hypothalamus antérieur, au niveau de l'éminence médiane. Cette lésion est allongée de haut en bas, atteint en partie le 3e ventricule et lèse à la fois le fornix et le noyau paraventriculaire du même côté.

Chez le Rat 405, il n'y a également qu'une lésion unilatérale, au niveau de l'hypothalamus antérieur : elle est située tout à fait à la base de l'hypothalamus, n'intéresse pas du tout le ventricule et lèse l'éminence médiane et sans doute le noyau médio-ventral.

Chez le Rat 415, les lésions sont bilatérales et plus étendues. La plus grande partie de la base de l'hypothalamus antérieur, au niveau de l'éminence médiane, est détruite par la lésion qui, à gauche, remonte assez haut en intéressant la région périfornicale. Le 3e ventricule lui-même est complètement englobé dans la lésion qui atteint donc à la fois les noyaux paraventriculaires, médio-ventraux et les noyaux du tuber.

Fig. 43. — Schéma des lésions hypothalamiques du Rat n° 417.

Chez le Rat 417, les lésions sont symétriquement placées à la base de l'hypothalamus antérieur. Elles intéressent particulièrement les deux aires hypothalamiques latérales, les noyaux médio-ventraux et remontent jusqu'au voisinage des noyaux paraventriculaires. Le 3e ventricule est intact et l'éminence médiane n'est pas touchée par les lésions.



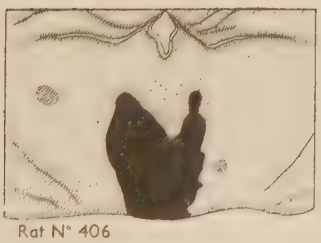


Fig. 44. — Schéma des lésions hypothalamiques non efficaces.

Chez le Rat 419, les lésions sont situées un peu en avant de la zone de l'éminence médiane et intéressent la base de l'hypothalamus antérieur au centre et plus fortement à gauche de la ligne médiane, toute l'aire hypothalamique latérale. Il est à signaler que l'animal n'a survécu que 4 jours à l'opération.

Si l'on examine, par comparaison, les schémas des lésions provoquées chez les animaux dont l'appétit n'a pas subi de modification, on peut facilement constater que la localisation est assez différente.

Chez le Rat 401, les lésions, très importantes, sont situées dans la région tout antérieure de l'hypothalamus antérieur, à peu près au niveau du chiasma optique. Il existe en outre d'importantes séquelles d'hémorragies intraventriculaires. De plus, la lésion semble avoir surtout atteint la cavité même du 3e ventricule, sans destruction importante des régions voisines.

Chez le Rat 406, les lésions, bien symétriques et intéressant le 3e ventricule (rempli d'un caillot hémorragique), sont situées dans une zone de l'hypothalamus antérieur, en avant de l'éminence médiane. Il semble que ce soient surtout les zones périfornicales qui soient lésées.

Chez le Rat 424, les lésions sont également très antérieures. Elles intéressent en partie le niveau du chiasma optique, en avant de l'éminence médiane. De plus, les lésions qui avoisinent le 3e ventricule sont unilatérales, et s'étendent jusqu'à la région du fornix.

Rat N° 424

Fig. 45. — Lésion hypothalamique non efficace.

Je voudrais enfin signaler les lésions provoquées chez les animaux 413 et 422. Au point de vue expérimental, ces deux animaux ne survécurent que quelques jours à l'opération, et présentèrent, pendant cette courte période, une chute importante de la consommation glucidique, diminution qui ressemble beaucoup aux modifications transitoires observées chez les Rats 415 et 431, avant leur augmentation massive de l'appétit. L'importance même des lésions aurait empêché la survie, ce qui ne prouve pas que celles-ci étaient mal situées.

Chez le Rat 413, l'hypothalamus antérieur est lésé au niveau de l'éminence médiane. Les lésions sont situées de chaque côté du 3e ventricule et n'atteignent pas la base de l'hypothalamus. Elles intéressent spécialement les fornix et les noyaux paraventriculaires.

Chez le Rat 422, la lésion droite, située dans l'hypothalamus antérieur, au niveau de l'éminence médiane, très importante, intéresse une zone énorme, tout le long du 3e ventricule. Elle intéresse le fornix, le noyau paraventriculaire, le noyau médio-ventral et le noyau du tuber. Elle provoque en outre des zones hémorragiques intraventriculaires considérables. A gauche, la lésion est moins importante et n'intéresse qu'une partie de l'aire hypothalamique latérale.

On peut donc conclure de cette étude rapide des lésions de l'hypothalamus que la zone, dont l'atteinte provoque une augmentation de l'appétit glucidique, comprend surtout les noyaux paraventriculaires, les noyaux médio-ventraux et les aires latérales hypothalamiques. Ces localisations semblent d'ailleurs correspondre assez bien à la description que donnent Davis, Cleveland et Ingram de leurs lésions chez les Chats :

« Il est intéressant de noter que les lésions chez les Chats qui survivaient à la pancréatectomie avaient ce point commun d'être situées de façon à intéresser la région du fornix et d'affecter les noyaux périfornicaux. De

telles lésions doivent être situées dans le tuber cinéréum légèrement rostro-dorso-latéralement par rapport aux corps mamillaires. C'est vers ce niveau que se trouve le noyau hypothalamique médio-ventral. Les lésions, chez les Chats qui ne survivaient pas à la pancréatectomie, n'affectaient pas sérieusement cette région, ou la laissaient entièrement intacte d'un côté de l'hypothalamus. »

CHAPITRE XII

ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

La constatation expérimentale d'une action aussi manifeste et aussi importante de l'hypothalamus sur la consommation alimentaire des glucides m'a conduit tout naturellement à étudier la répercussion des lésions hypothalamiques sur le taux de l'absorption du glucose par la muqueuse intestinale.

J'ai étudié l'absorption intestinale du glucose chez des Rats ayant subi des lésions hypothalamiques 10 jours auparavant. Comme dans mes précédentes expériences, j'ai calculé le coefficient d'absorption intestinale sur une durée de 1 heure par 100 g. de poids et par décimètre carré de surface corporelle. Dans ces expériences, les cerveaux des animaux furent également coupés en séries et examinés pour localiser les lésions hypothalamiques produites.

Voici les résultats numériques des épreuves d'absorption (tableau LXI).

TABLEAU LXI

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
435 M . .	129	2,33	708	548	303	532	412	228
436 M . .	162	2,71	708	437	261	390	240	144
438 M . .	150	2,57	708	472	275	432	288	168
439 M . .	113	2,13	708	626	332	432	382	202
Moyennes .			708	521	293	446	331	186

Les lésions hypothalamiques augmentent donc d'une façon très marquée le taux d'absorption intestinale du glucose, dont le coefficient passe à 331 mg. par heure (chiffre de l'animal normal : 216 mg.).

Si on examine les cerveaux des animaux étudiés (voir fig. 46), on s'aperçoit aisément que chez les animaux 435, 436, 438, 439, les lésions hypothalamiques sont très semblables les unes aux autres. Elles sont situées dans

l'hypothalamus antérieur, au niveau de l'éminence médiane et intéressent chez les 4 animaux les noyaux paraventriculaires, médio-ventraux et les aires hypothalamiques latérales des deux côtés. Dans tous les cas également, le 3e ventricule est plus ou moins intéressé par les lésions.

Je dois signaler, par contre, que chez certains animaux, l'étude de l'absorption intestinale à la suite de lésions de la base du cerveau montra des valeurs tout à fait normales. L'étude systématique de l'hypothalamus de ces animaux montra que les lésions étaient mal situées. J'ai représenté le schéma des lésions de l'animal 437 (fig. 44).

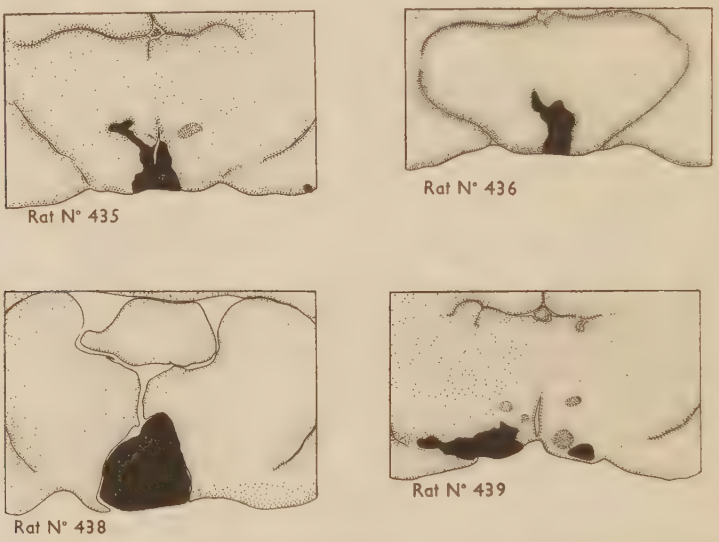


Fig. 46. — Lésions hypothalamiques ayant modifié l'absorption intestinale du glucose.

Les lésions prédominent très nettement à droite et se trouvent situées très latéralement par rapport à la cavité du 3e ventricule. A gauche, la lésion, minime, siège au niveau du tractus optique. Dans ce cas, on s'aperçoit bien que ni les noyaux para-ventriculaires, ni les noyaux médio-ventraux ne sont intéressés par les lésions. Seule une portion de l'aire hypothalamique latérale droite paraît avoir été endommagée.

En conclusion, ces expériences me permettent d'établir un premier fait : *les lésions hypothalamiques, convenablement situées, c'est-à dire intéressant l'ensemble noyau paraventriculaire, noyau médio-ventral, aire latérale hypothalamique, éminence médiane, provoquent une augmentation du taux de l'absorption intestinale du glucose.*

Au cours du chapitre XI, j'ai montré, par ailleurs, que des lésions hypothalamiques à localisation identique produisent une augmentation très marquée de la consommation spontanée du glucose par l'animal.

Ainsi retrouve-t-on également dans l'étude des variations de l'appétit

glucidique sous l'influence de lésions hypothalamiques, le même parallélisme entre la consommation spontanée et l'absorption intestinale, dont j'ai déjà montré la constance au cours des expériences précédentes.

*
* *

Pour déterminer si ces variations de l'absorption intestinale, au cours des lésions hypothalamiques, procédaient du même mécanisme enzymatique étudié antérieurement, à savoir des variations de la phosphorylation, j'ai recherché l'action de la phloridzine sur l'absorption intestinale des Rats à lésions hypothalamiques. J'ai obtenu, dans ces conditions expérimentales, des résultats tout à fait homogènes et concordants, résumés dans le tableau LXII.

TABLEAU LXII

Rats N° Sexe	Poids gr.	Surface dm^2	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm^2 mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm^2 mgr.
443 M . .	110	2,09	700	636	334	92	83	44
444 M . .	96	1,91	700	729	366	142	147	74
445 M . .	125	2,28	700	560	307	138	110	60
Moyennes .			700	641	336	124	113	59

La phloridzine inhibe de façon très nette l'absorption intestinale augmentée des Rats présentant des lésions hypothalamiques (fig. 47). L'inhibition des processus enzymatiques de phosphorylation est donc, ici encore, susceptible d'empêcher l'action des lésions hypothalamiques, ce qui revient à dire que ces lésions provoquent l'augmentation de l'absorption principalement par l'intermédiaire d'une augmentation de la phosphorylation.

Rat N° 443

*
* *

Dans l'action physiologique de la destruction de l'hypothalamus antérieur sur le mécanisme de l'appétit pour les glucides, je retrouve les mécanismes que j'ai antérieurement décrits dans la régulation endocrinienne. Il est donc légitime d'englober l'hypothalamus dans la chaîne des réactions physiologiques qui assurent la régulation de l'appétit.

Rat N° 444

Fig. 47.

La connaissance d'une augmentation de l'absorption intestinale du glucose peut, d'autre part, permettre sans doute d'expliquer quelques-uns des faits observés par BROBECK, TEPPERMAN et

Long (1943) sur les Rats hypothalamiques. Ces auteurs constatèrent que de tels Rats n'étaient pas « insulino-sensibles » et qu'à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, ils réagissaient par une courbe d'hyperglycémie anormale, élevée, du type diabétique. Les auteurs reconnaissent, par ailleurs, n'avoir pas étudié l'absorption intestinale, qui, en réalité, d'après les résultats que j'ai rapportés, explique ces particularités.

Enfin, je dois signaler qu'au cours de ces expériences de lésions hypothalamiques, tous les Rats, qui eurent des lésions convenablement situées, montrèrent, assez rapidement après l'opération (5 à 10 jours), une augmentation importante de leur poids corporel.

Un des animaux les plus typiques à cet égard fut le Rat 417 qui passa en 18 jours de 166 gr. à 285 gr. A l'autopsie, les animaux montraient une très évidente *surcharge graisseuse*, en particulier au niveau du mésentère et dans la région lombo-rénale.

Action de certains agents pharmaco-dynamiques.

J'ai complété l'étude du rôle physiologique de l'hypothalamus sur la consommation et l'absorption intestinale glucidiques en recherchant l'action possible de certaines substances chimiques, dont on admet généralement qu'elles possèdent une action élective sur les centres hypothalamiques. J'ai utilisé le pyramidon (phényl-diméthyl-diméthylamino-pyrazolone).

1° *Action du pyramidon sur la consommation du glucose.* — J'ai administré le pyramidon à la dose de 0 g. 01 par jour, en solution aqueuse à 1 0/0, par voie sous-cutanée. Les animaux reçurent une injection pendant 4 jours consécutifs. Il est à noter que, assez rapidement après l'injection, les Rats devenaient somnolents et se pelotonnaient en boule dans un coin de leur cage. Les poils étaient généralement hérissés. Cet état durait environ 1 heure et ensuite l'animal récupérait une activité normale.

J'ai résumé les résultats numériques de ces expériences dans le tableau LXIII.

Tableau LXIII

Rats N°	Avant 15 jours	Pendant et après pyramidon					
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
404. . .	68,6	32,6	56,8	—	—	—	—
412. . .	109,1	52,4	88,6	86,2	91,2	113,2	97,4

L'administration de pyramidon provoque donc chez le Rat une diminution de la consommation de solution glucosée qui ne dure que pendant la période des injections. Le graphique de l'animal 412 (fig. 48), montre le détail de cette action. Le pyramidon fait rapidement, régulièrement, tomber

la consommation et, dès l'arrêt du traitement, on constate une augmentation rapide qui peu à peu rétablit une consommation normale, identique à celle antérieure à l'injection du produit.

2° *Action du pyramidon sur l'absorption intestinale du glucose.* — Les Rats reçurent la veille de l'expérience 0 g. 01 de pyramidon par voie sous-cutanée et le jour même une nouvelle dose de 0 g. 01, 1 heure et demie avant l'épreuve d'absorption.

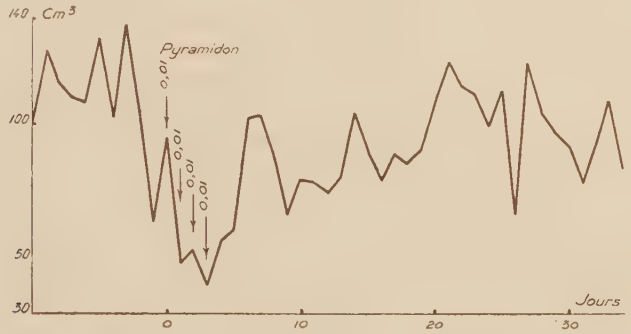


Fig. 48. — Action du pyramidon sur la consommation du glucose.

Comme on peut le constater par l'analyse de ces résultats (tableau LXIV), le pyramidon provoque un net abaissement du coefficient d'absorption intestinale du glucose.

TABLEAU LXIV

Rats N°	Poids gr.	Surface dm²	Quantité totale ingérée mgr.	Quantité ingérée par 100 gr. mgr.	Quantité ingérée par dm² mgr.	Quantité totale absorbée mgr.	Quantité absorbée par 100 gr. mgr.	Quantité absorbée par dm² mgr.
460. . .	138	2,43	530	384	218	206	149	84
461. . .	137	2,42	530	386	219	204	148	84
462. . .	163	2,72	530	325	195	192	117	70
463. . .	163	2,72	530	325	195	246	151	90
Moyennes.			530	355	207	212	141	82

Dans ces expériences également, on retrouve l'étroit parallélisme entre la consommation glucidique et l'absorption intestinale.

Par ailleurs, quelle signification peut-on accorder à ces expériences ? Le pyramidon agit à l'inverse de la lésion hypothalamique, à la fois sur l'appétit et sur l'absorption. Il faut donc admettre (si l'on considère comme établie son action élective diencéphalique) qu'il agit par excitation de l'hypothalamus. Certaines expériences de SCHERF (1932) semblaient d'ailleurs établir une telle action. Le pyramidon se montrerait capable de diminuer la soif et la

polyurie du diabète insipide qui reconnaît une étiologie hypothalamique. Richter (1930) a en effet montré expérimentalement que l'on pouvait provoquer un diabète insipide permanent tout à fait caractéristique par piqûre de la base du cerveau en avant de la tige pituitaire. Enfin, en collaboration avec J. Delay (1945), j'ai montré que l'excitation du 3e ventricule par injection d'air était susceptible d'améliorer les symptômes d'un diabète insipide traumatique, consécutif à un traumatisme crânien.

Il semble donc bien qu'il faille voir dans l'action physiologique du pyramidon une action excitatrice sur la région hypothalamique.

CONCLUSIONS DES RECHERCHES SUR LE ROLE DE L'HYPOTHALAMUS

Le premier fait important qui ressort de ces expériences est le rôle que joue l'hypothalamus antérieur dans la régulation de la consommation glucidique chez le Rat. *L'hypothalamus intervient dans le taux de la consommation, par l'intermédiaire de modifications de l'absorption intestinale.* Ces résultats montrent donc qu'il s'intègre dans le grand mécanisme régulateur de l'appétit glucidique, au même titre que les diverses glandes endocrines que j'ai précédemment étudiées. En outre, de par sa situation même, il joue vraisemblablement un important rôle de coordination.

Je n'aborderai pas ici la discussion générale des mécanimes régulateurs de l'appétit glucidique, cette discussion devant trouver sa place à la fin de ce travail. Je me bornerai à essayer d'interpréter, à la lumière des données expérimentales, les rôles respectifs de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans la régulation centrale de l'appétit glucidique.

J'ai déjà signalé que la constatation d'une action inhibitrice de l'extrait anté-hypophysaire sur l'appétit et l'absorption intestinale de l'animal normal nécessitait l'existence d'un mécanisme supérieur de contrôle et de coordination. L'hypothalamus joue ce rôle.

Voici comment on peut interpréter les faits : il existe deux phénomènes simples à la base de cette explication :

1° L'hypophysectomie diminue la consommation et l'absorption intestinale.

2° La destruction des noyaux hypothalamiques antérieurs augmente la consommation et l'absorption intestinale.

Il existe donc un antagonisme évident dans le rôle physiologique de ces deux formations.

Comment alors expliquer l'action paradoxale de l'extrait anté hypophysaire ? On sait que, si l'hypothalamus tient sous sa dépendance l'hypophyse par l'intermédiaire de filets nerveux, l'hypophyse à son tour possède une action incontestable sur le fonctionnement hypothalamique, par l'intermédiaire de phénomènes de neurocrinie colloïde directe et indirecte, sur lesquels ont particulièrement insisté Roussy et Mosinger (1939). Dans ces conditions, il est possible d'expliquer ainsi le phénomène : l'extrait anté-hypophysaire en excès, chez l'animal normal, va agir sur les centres hypothala-

miques, en les excitant et va ainsi produire, secondairement, une action physiologique à modalité hypothalamique pure.

Dans ces conditions, en effet, le rôle du complexe hypothalamo-hypophysaire sur la régulation de l'appétit serait le suivant : *l'excitation de l'hypothalamus détermine une diminution de la consommation et de l'absorption intestinale, tandis que l'excitation de l'anté-hypophyse provoque l'effet contraire : augmentation de la consommation et de l'absorption.*

A l'état normal, l'appétit glucidique est donc reglé par le bon équilibre de ces deux systèmes antagonistes. Si l'on vient à perturber expérimentalement un des deux systèmes, l'autre immédiatement deviendra prédominant ; c'est ce qui se produit avec l'extrait anté-hypophysaire.

Le rôle de l'hypothalamus serait donc un rôle de modération de l'activité hypophysaire, tout au moins en ce qui concerne le déclenchement de l'activité endocrinienne qui règle les mécanismes de l'appétit pour les glucides.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'hypothalamus est non seulement sous l'influence de l'hypophyse mais encore sous celle d'autres glandes endocrines, notamment de la thyroïde, comme le montre la fixation de la thyroxine sur cette formation nerveuse (Schuttenhelnich). Cette notion peut encore permettre de saisir la complexité du problème de ces régulations neurohormonales.

En résumé, l'ensemble de ces données expérimentales montre, à propos du mécanisme de l'appétit glucidique, quelle importance physiologique possèdent les centres hypothalamiques dans l'économie générale et dans la régulation des métabolismes.

CINQUIÈME PARTIE

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'ensemble des faits que j'ai rapportés contient, à côté de phénomènes relatifs au comportement alimentaire de l'animal, des résultats d'ordre physiologique. Aussi me semble-t-il nécessaire, dans une discussion d'ensemble, d'étudier séparément chacun de ces ordres de phénomènes.

1° Résultats physiologiques.

La consommation alimentaire des glucides est sous la dépendance de facteurs endocriniens, dont les principaux sont l'hypophyse, le pancréas langerhansien, la thyroïde, la surrénale. Ces facteurs endocriniens semblent exercer leur action sur la consommation alimentaire par l'intermédiaire de modifications physiologiques de l'absorption intestinale. J'ai pu démontrer, en effet, que lorsqu'un facteur endocrinien augmente la consommation des glucides, il augmente également le coefficient d'absorption intestinale des glucides et que, inversement, une hormone qui diminue la consommation, diminue l'absorption intestinale. Ce parallélisme est constant puisque, expérimentalement, j'ai constaté que tout produit diminuant ou augmentant l'absorption intestinale des glucides diminue ou augmente la consommation glucidique spontanée.

Ce point particulier de la physiologie de l'appétit mérite qu'on s'y arrête quelque peu car, jusqu'à présent, il ne semble pas que les diverses théories physiologiques de l'appétit y aient accordé grande importance.

La théorie de l'appétit, classiquement admise, invoque en effet pour principal élément de régulation les variations de la glycémie. La sensation de faim serait le résultat d'une diminution du glucose sanguin et la satiété résulterait d'une augmentation de la glycémie. Cette théorie, soutenue encore récemment par Cannon (1939), repose principalement sur les expériences de Bulatao et Carlson (1924). Ces auteurs ont expérimenté avec l'insuline et ont mis en avant la relation qui existe entre la sensation de la faim et les contractions gastriques. Ils ont observé que si la teneur en sucre du sang est réduite de 25 o/o environ, par administration d'insuline, les contractions gastriques de la faim s'intensifient. L'injection de glucose dans le torrent circulatoire supprime ces contractions. Comme l'atropine par voie sous-cutanée abolit également ces phénomènes, les contractions de la faim seraient dues à l'hypoglycémie agissant par l'intermédiaire du pneumogastrique. Dans d'autres expériences, Bulatao et Carlson

constatent également l'augmentation des contractions gastriques dans le diabète pancréatique et à la suite de l'administration de phloridzine.

Cependant, Scott (1938) montra que le taux glycémique, pendant les périodes de faim et de contractions gastriques, était identique à la valeur trouvée avant et après la période de faim et *ne put constater aucune relation entre la glycémie et les contractions gastriques.*

L'étude de la consommation alimentaire en fonction des différents facteurs endocriniens montre qu'il n'existe pas de relation directe entre les quantités de glucides consommées et la valeur de la glycémie de l'animal. Il est possible que l'hypoglycémie, d'une part, et l'administration d'insuline avec son hypoglycémie consécutive, d'autre part, soient capables de déterminer des contractions gastriques. Mais ce n'est cependant pas là l'origine de l'augmentation de la consommation des glucides, puisqu'on retrouve une telle augmentation avec des hormones hyperglycémiantes telles que la thyroxine ou la désoxycorticostérone. Enfin, la phloridzine qui, d'après Carlson, augmente les contractions gastriques, s'est montrée dans mes expériences *un inhibiteur constant de l'appétit glucidique.*

Par ailleurs, l'hypoglycémie est loin d'être un facteur nécessaire de l'augmentation de l'appétit. En effet, dans la thyroïdectomie, comme dans la surrénalectomie, les animaux sont constamment hypoglycémiques et l'expérience montre que la consommation glucidique est très fortement diminuée.

La théorie classique qui accorde à la glycémie le rôle régulateur principal dans les mécanismes de consommation alimentaire ne répond donc pas à l'ensemble des faits expérimentaux. Si elle semble exacte en ce qui concerne l'insuline seule, elle n'est plus en accord avec les faits quand on étudie l'ensemble de la régulation endocrinienne de l'appétit.

L'étude de l'activité amylasique du sérum qui semblait pouvoir jouer un rôle dans le mécanisme de l'appétit pour les glucides m'a également montré qu'il n'y avait aucune relation causale entre le taux de l'amylase sérique et la consommation alimentaire glucidique.

Par contre, l'intensité des phénomènes d'absorption intestinale joue un rôle essentiel dans l'intensité de la consommation glucidique.

J'ai suffisamment insisté précédemment sur le caractère actif de l'absorption intestinale des glucides « physiologiquement importants » pour ne pas avoir à y revenir ici. Le fait que je voudrais souligner est l'importance, parmi les facteurs nerveux et humoraux qui conditionnent cette absorption, des processus cellulaires enzymatiques. Les facteurs endocriniens modifient les taux de l'absorption intestinale des glucides en intensifiant ou en inhibant certains phénomènes enzymatiques, parmi lesquels la phosphorylation semble être un des plus importants.

Cette constatation n'est pas pour surprendre quand on connaît la généralité des processus de phosphorylation et de déphosphorylation dans le métabolisme des glucides. J'emprunte à de Duve (1945) le schéma des facteurs biochimiques de l'équilibre hydro-carboné, légèrement simplifié (fig. 49).

On voit clairement que, quels que soient le sort et la provenance du glucose, qu'il passe dans le foie ou dans les tissus périphériques, qu'il soit

absorbé par l'intestin ou réabsorbé par le rein, il est nécessaire qu'il passe par la forme d'hexose-mono-phosphate. Pour que des organes endocrines possèdent une action sur l'absorption intestinale du glucose, il faut qu'ils agissent sur les processus mêmes de cette absorption, à savoir sur la phosphorylation. D'ailleurs, l'utilisation expérimentale des produits non endocriniens, possédant une action élective sur la phosphorylation elle-même, a montré que le fait de favoriser ou d'inhiber ce processus enzymatique suffit à déclencher la série des actes physiologiques qui se terminent par une augmentation de la consommation alimentaire des sucres.

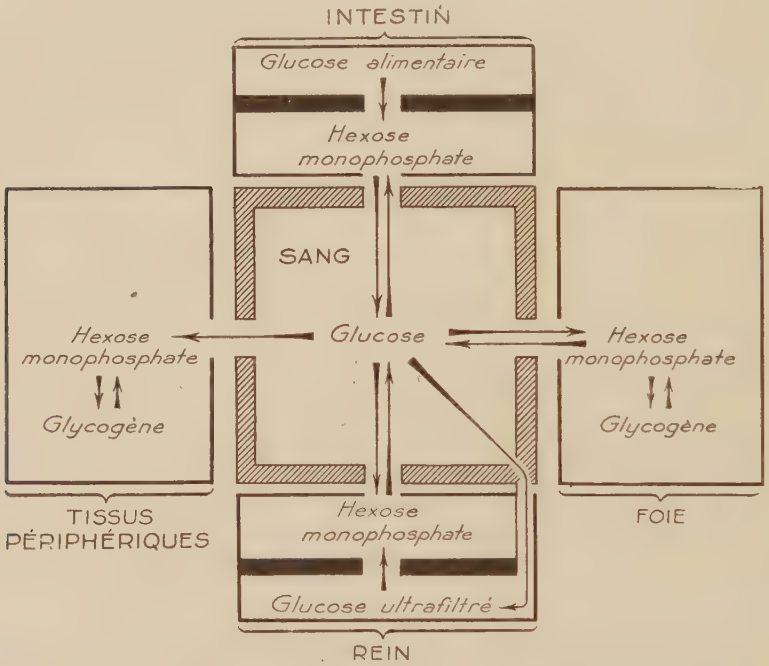


Fig. 49. — Schéma de l'équilibre hydro-carboné (d'après Ch. de Duve).

La régulation physiologique de ce mécanisme endocrinien de l'appétit pose un problème complexe et j'ai été amené à admettre une régulation neuro-endocrinienne. Les actions endocriniennes périphériques sont régies, on le sait, par l'hypophyse. Celle-ci, à son tour, est contrôlée par l'hypothalamus, de sorte que c'est le complexe hypothalamo-hypophysaire qui, en dernière analyse, doit être considéré comme l'organe régulateur central des mécanismes de l'appétit. Dans ce fonctionnement synergique, l'hypophyse joue le rôle d'activateur et l'hypothalamus le rôle d'inhibiteur. C'est ce qui ressort en particulier de mes expériences de destruction de l'hypothalamus qui provoque une augmentation considérable de la consommation glucidique de l'animal, en dehors de toute intervention expérimentale sur une quelconque glande endocrine.

L'hypothalamus, enfin, contrôle également les processus enzymatiques de phosphorylation et sa destruction amène une augmentation importante du coefficient d'absorption intestinale du glucose.

Je viens d'envisager le mécanisme physiologique de l'appétit qui se traduit par des modifications quantitatives de la consommation alimentaire des glucides. Il me reste maintenant à interpréter le côté qualitatif du problème. Les divers facteurs endocriniens étudiés provoquent des modifications de consommation alimentaire électives, puisqu'elles se traduisent principalement par un appétit accru pour les glucides. De plus, parmi les différents glucides offerts au choix de l'animal, il se produit des modifications *qualitatives* de l'appétit. L'extériorisation du mécanisme physiologique se fait par des phénomènes sensoriels, se traduisant par des modifications du goût de l'animal. J'ai pu montrer que les facteurs endocriniens possédaient une action sur les seuils gustatifs des animaux. Les animaux deviennent plus ou moins sensibles aux qualités sapides des glucides. Tel animal qui, normalement, reconnaît le glucose en solution à 1 o/o, peut, à la suite de l'administration de désoxycorticostérone, le reconnaître en solution à 0,5 o/o. Ces modifications gustatives semblent bien l'intermédiaire indispensable entre les mécanismes physiologiques internes et la résultante externe, l'appétit alimentaire. En effet, Richter (1941) a pu montrer que les Rats surrénalectomisés, qui présentent un appétit considérablement augmenté pour le chlorure de sodium, ne manifestent plus cet appétit quand on leur a sectionné les nerfs gustatifs. Je ne pense pas cependant, comme l'admet Richter, que ces modifications du goût soient provoquées par la déficience de la substance intéressée dans tous les tissus de l'organisme et aussi dans les organes du goût. Dans le cas du Rat surrénalectomisé, par exemple, le chlorure de sodium mis au contact de la langue provoquerait des réactions tout à fait différentes de celles de l'animal normal, dues à cette carence tissulaire en chlorure de sodium. La mise en évidence de la participation très importante de l'hypothalamus à la régulation de l'appétit glucidique permet d'envisager un mécanisme qui me paraît plus strictement physiologique.

On connaît les relations étroites qui unissent les centres hypothalamiques aux centres olfactifs. Krieg (1932) insistait sur ce point et déclarait que la majeure partie des fibres nerveuses qui réunissent l'hypothalamus au reste de l'encéphale constitue des faisceaux provenant d'aires olfactives (bulbe olfactif, rhinencéphale, aire pyriforme) ou se rendant à ces dernières. Cet auteur, montrant également l'importance des connexions entre l'hypothalamus et les formations extra-pyramidales, soulignait le rôle capital de ces connexions hypothalamo-rhinencéphaliques et hypothalamo-extrapyramidales dans le comportement général d'un animal macrosmatique comme le Rat.

C'est vraisemblablement dans l'existence de ces connexions hypothalamo-rhinencéphaliques qu'il faut voir l'origine de ces modifications du goût sous l'action de facteurs endocriniens. J'ai montré qu'en dernière analyse, c'est le complexe hypothalamo-hypophysaire qui assure la régulation hormonale de l'appétit glucidique.

Les glandes endocrines périphériques et l'hypophyse elle-même agissent

donc par excitation ou inhibition des centres hypothalamiques. Une des réactions secondaires, à point de départ hypothalamique, sera une action nerveuse sur les centres olfactifs, dont la manifestation externe et appréciable sera une modification du goût.

Il n'est donc pas besoin pour interpréter de tels résultats d'invoquer des actions hormonales diffuses dans les tissus périphériques et jusqu'aux papilles du goût. Il s'agit vraisemblablement de phénomènes nerveux qui ont pour point de départ l'hypothalamus, *qui, lui-même, antérieurement, a été excité ou inhibé par des modifications de l'équilibre endocrinien.*

* * *

L'ensemble de ces données expérimentales permet d'envisager un schéma général de la régulation physiologique de l'appétit glucidique.

Un complexe central, composé de certains noyaux hypothalamiques et de l'hypophyse antérieure, assure le contrôle général du mécanisme physiologique en agissant sur les glandes endocrines périphériques : pancréas langerhansien, thyroïde, cortico-surrénale. Les modifications endocriniennes provoquent des variations de l'intensité de l'absorption intestinale en favorisant ou en inhibant les processus enzymatiques de la phosphorylation.

D'autre part, selon l'état d'équilibre endocrinien de l'organisme, partent de l'hypothalamus des incitations nerveuses qui, par l'intermédiaire des formations rhinencéphaliques, se transmettent aux organes sensoriels périphériques du goût.

C'est l'ensemble de ces deux mécanismes conjugués qui assure finalement la prise d'aliments glucidiques en quantité et qualité nécessaires.

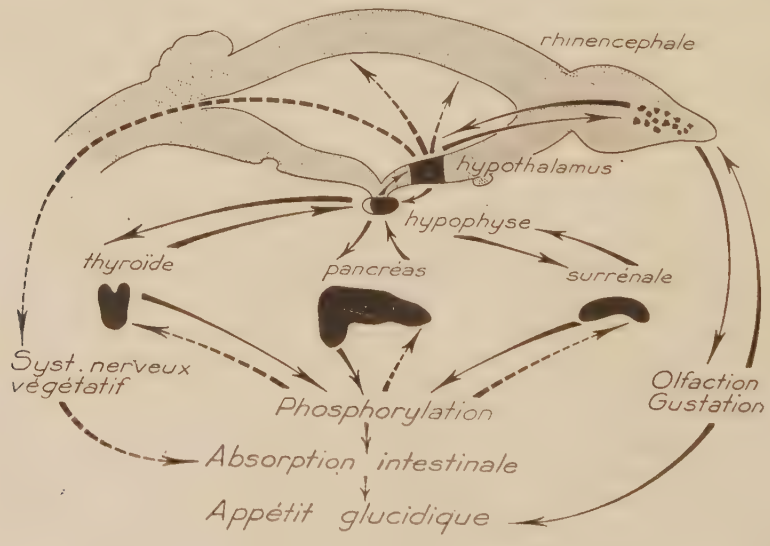


Fig. 50. — Schéma récapitulatif de la régulation neuro-endocrinienne de l'appétit glucidique.

Il existe enfin une voie neuro-végétative, dans ce cas accessoire et palliative semble-t-il, qui paraît assurer une certaine régulation basale de l'absorption intestinale passive.

J'ai représenté l'ensemble de ces relations dans le schéma suivant (fig. 50), où j'ai figuré en traits pleins les voies principales et physiologiquement obligatoires et en traits pointillés, les voies accessoires ou normalement non physiologiques.

Ce schéma permet de comprendre comment toute inhibition de la phosphorylation (à l'aide de la phloridzine par exemple) diminue l'appétit glucidique en supprimant un des deux chaînons essentiels du mécanisme physiologique. L'administration de glucose par voie parentérale, qui diminue fortement l'absorption intestinale, interrompt également la chaîne principale et de ce fait diminue l'appétit.

Les expériences de Richter de sections des nerfs gustatifs, bien que portant sur un aliment différent, peuvent être aussi expliquées par l'interruption du deuxième chaînon principal, la voie sensorielle.

La régulation de l'appétit glucidique se révèle donc expérimentalement la résultante d'un mécanisme physiologique complexe, où interviennent étroitement unis et synergiques des processus hormonaux et nerveux.

2° Analyse causale du comportement alimentaire.

L'intérêt des données physiologiques ainsi exposées tient à ce qu'elles posent le problème important de l'induction hormonale du comportement animal et de sa composante physiologique.

On connaît déjà, par de nombreux travaux, des exemples frappants d'induction hormonale de comportements divers et en particulier du comportement sexuel. La dépendance des réponses du rut aux hormones sexuelles a été nettement établie par les résultats expérimentaux de la gonadectomie, des implants sexuels et des injections hormonales (Boling et Blandau, 1939; Collins, Boling, Dempsey et Young, 1938; Commins et Stone, 1932; Dempsey, Hertz et Young, 1936; Hemmingsen, 1933; Marrian et Parkes, 1930; Moore et Price, 1938; Seward, 1940; Sollenberger et Hamilton, 1939; Stone, 1939; Wiesner et Mirskaia, 1930; Witschi et Pfeiffer, 1935). D'autre part, il semble que ces relations existent indépendamment des organes reproducteurs eux-mêmes. Ball (1934) montra que des Rats femelles, dont on a enlevé l'utérus et le vagin, conservent un comportement sexuel normal. Le même auteur (1939) observe qu'un Rat privé d'ovaires et d'utérus est mis en rut par des injections d'œstrone suivies de progestérone. La sympathectomie abdominale ne semble pas posséder d'effet sur les réactions de rut du Rat femelle (Bacq, 1932). Bard (1935) procéda à des interventions encore plus sévères : des Chats femelles normaux et ovariectomisés, furent soumis à l'ablation de l'utérus et de la partie proximale du vagin, à la sympathectomie abdominale ou à l'ablation de la moelle sacrée ou à la combinaison de deux ou de toutes les trois opérations. Un traitement avec des œstrogènes provoqua l'aspect complet et non modifié du comportement œstrien.

On a pu obtenir des résultats semblables chez les mâles. Steinach (1894) trouva que l'ablation des vésicules séminales et de la prostate n'a pas d'effet sur le comportement sexuel. Il en est de même pour la vasectomie (Slonaker, 1930) et l'ablation des déférents (Ball, 1934). Après sympathectomie abdominale, le comportement sexuel des rongeurs est normal, sauf qu'il n'y a pas d'éjaculation (Bacq, 1931).

Il semble donc bien que le comportement sexuel n'est pas lié à la présence des organes génitaux périphériques eux-mêmes ou à des stimulations spéciales qui en émanent, non plus qu'à un mécanisme nerveux végétatif pur, mais plutôt à l'existence de stimulations particulières de nature humorale, liées à l'existence des hormones sexuelles.

Si le comportement sexuel a été particulièrement bien étudié en fonction des hormones sexuelles, d'autres comportements fondamentaux sont également susceptibles d'induction hormonale. Certains facteurs endocriniens sont en effet capables de modifier l'activité spontanée de l'animal. A côté de leurs effets spécifiques, les gonades provoquent une turbulence générale qui se manifeste par la mise en action de la cage de révolution. Doit-on considérer ce mouvement comme l'expression d'une conduite sexuelle intensifiée en l'absence du stimulus adéquat? Dans ce cas, la satisfaction sexuelle devrait diminuer l'activité. Or les expériences de Richter (1927) montrent que chez des Rats mâles, de fréquentes copulations (30 fois et plus) n'ont pas d'effet sur le taux de l'activité du jour suivant. Toute une série d'expériences de Richter a ainsi mis en évidence que l'hypophyse (1930), les surrénales (1936) et la thyroïde (1933) jouent un rôle dans la régulation de l'activité spontanée. Certains faits indiquent par ailleurs (du moins en ce qui concerne l'activité induite par les gonades) que cette hyperactivité ne dépend pas d'impulsions en provenance des organes génitaux internes. L'ablation de l'utérus ou des vésicules séminales ne la modifie pas (Richter, 1927). Richter a également montré que l'œstrone rétablit le taux d'activité des Rats castrés, indépendamment de son effet sur le tractus génital. Bacq (1932) signale aussi que, après sympathectomie abdominale, chez la femelle, les pointes d'activité de l'œstrus persistaient, cependant que chez les mâles, l'augmentation des vésicules séminales qui se produit après l'opération, n'altérait pas le taux normal de leur activité.

On constate donc de nouveau que les facteurs endocriniens peuvent réduire ou modifier un comportement, sans qu'entrent en jeu, au point de vue des stimuli, les organes périphériques ou le système nerveux végétatif.

L'étude du comportement maternel des animaux a fourni des données également intéressantes sur l'induction du comportement. Si, classiquement, il est admis qu'il existe une relation étroite entre le comportement maternel et la lactation et que les différentes activités de soins aux jeunes sont liées à la plénitude des glandes mammaires, beaucoup d'expériences ont pu démontrer que cette relation n'était pas du tout nécessaire. Non seulement on a pu provoquer la lactation sans l'apparition d'un comportement maternel, mais ce comportement maternel a pu être observé chez des Rats, des Souris et autres espèces, en l'absence de lactation. Les soins accordés à des jeunes par des Rats vierges (Wiesner et Sheard, 1933), par des Souris non pubères, par des Souris mâles et femelles hypophysectomisées (Leblond,

1938 ; Leblond et Nelson, 1937), la prolongation de ces soins par la substitution d'autres jeunes nouveau-nés (Sturman-Hulbe et Stone, 1929) indiquent d'abord l'importance du jeune nouveau-né en tant que stimulus. D'autre part, les expériences de Seward et Seward (1940) montrent également l'importance des facteurs hormonaux sexuels, à la fois sur les soins aux jeunes et sur la lactation. Dans ce cas plus particulier, il semble bien qu'il existe un mécanisme central activé partiellement par les sécrétions hypophysaires ou sexuelles, ou par les deux à la fois, et partiellement par un stimulus externe, vraisemblablement d'origine sensorielle.

Enfin, certaines expériences ont attiré plus particulièrement l'attention sur l'importance du système nerveux central dans la régulation et l'induction de certains comportements. Bard (1940) a montré l'importance de l'hypothalamus dans la régulation du comportement sexuel. Brookhart, Dey et Ranson (1941) ont vu que chez le Cobaye des *lésions dans la région antérieure de l'hypothalamus supprimaient les réactions œstrales*. De plus, chez de tels animaux, le comportement caractéristique du rut ne peut plus être provoqué par des injections d'hormones ovariennes ou gonadotropes.

Brookhart et Dey (1941) ont également montré que des lésions hypothalamiques réduisent considérablement l'activité mâle du Cobaye : les animaux se désintéressent alors des femelles en œstrus et n'arrivent plus à les couvrir. Cependant, la fonction gonadotrope de l'hypophyse reste normale. Il semble donc bien s'agir de la destruction d'éléments nerveux dont l'intégrité serait nécessaire au comportement sexuel normal.

En ce qui concerne le rôle possible du néo-cortex cérébral, Beach (1940) a constaté que des lésions sévères étaient susceptibles de réduire la fréquence de la copulation chez les Rats. Brooks (1937) observa que l'ablation complète du néo-cortex, associée à l'ablation des bulbes olfactifs, abolit tout comportement sexuel chez le Lapin. Cependant, ces divers résultats montrent que les déficiences ainsi constatées portent plutôt sur le déclenchement que sur l'exécution de la réponse, ce qui suggère que le mécanisme moteur est intégré sous-corticalement.

* * *

Mes résultats expérimentaux peuvent s'intégrer dans la conception générale moderne du comportement animal et permettent une interprétation physiologique du comportement alimentaire.

Dans le comportement alimentaire, des stimuli de divers ordres peuvent être à l'origine des réactions de l'animal. J'ai montré toute l'importance des facteurs endocriniens dans la régulation de l'appétit et ces différents facteurs peuvent être considérés comme l'origine de stimuli internes.

Dans les conditions pathologiques expérimentalement créées, le produit hormonal, en excès ou en défaut, joue le rôle d'impulsion interne, qui, par voie de régulation, va mettre en action tout le mécanisme physiologique antérieurement décrit. Tout besoin en effet comporte une impulsion interne, liée à un certain état physiologique.

A côté de ces stimuli internes, d'origine hormonale, il existe des stimuli externes, à base sensorielle. C'est principalement les récepteurs gustatifs et olfactifs qui sont le point de départ de ces stimuli.

Qu'il s'agisse cependant de stimuli internes ou externes, un même mécanisme physiologique se trouve mis en jeu, qui déclenche secondairement la variation de la consommation alimentaire. On retrouve dans ces faits les phénomènes d'élasticité du comportement et la règle de la *pluralité des stimuli*, sur lesquels Grassé (1942) a particulièrement attiré l'attention à propos du comportement des Termites lors de l'essaimage.

L'analyse causale du comportement alimentaire montre aussi que les divers stimuli, soit internes, soit externes, déclenchent un mécanisme physiologique précis, toujours identique à lui-même. Dans une série d'actes qui paraissent libres, la conduite de l'animal est strictement déterminée par toute une série de réactions physiologiques précises, qui s'enchaînent étroitement et sont sous la dépendance les unes des autres. Bien plus, même si à l'origine le stimulus est isolé, l'ensemble des réactions physiologiques va amener un renforcement de cette action primitive de stimulation, en créant une cascade de stimuli secondaires.

Si l'on suppose une variation endocrinienne à l'origine d'une variation du comportement alimentaire, on constate que, secondairement, par l'intermédiaire des centres hypothalamiques, cette perturbation hormonale va engendrer des modifications gustatives sensorielles qui, à leur tour, renforceront les processus physiologiques en tant que stimuli secondairement créés. Il en est de même si le stimulus primitif est sensoriel. Par suite des connexions rhinencéphalo-hypothalamiques, ce stimulus va déclencher des variations hypophysaires et endocriniennes diverses qui, à leur tour, joueront un rôle de renforcement.

Dans ces conditions, la théorie périphérique de la faim, sous la forme de contractions gastriques, se révèle manifestement inadéquate. Elle ne peut d'ailleurs pas expliquer des faits tels que la persistance de la faim chez des Rats après ablation de l'estomac (Tsang) ou dénervation de la région gastrique (Bash), les modifications compensatrices de l'appétit qui surviennent durant la gestation et la lactation, pendant la déficience en vitamine B (Richter et collaborateurs), ni le comportement d'emmagasinement de Rats non affamés mis à un régime inadéquat (Wolfe, 1939). Les contractions gastriques ne sont évidemment, dans tout le déroulement du comportement alimentaire, que des épiphénomènes, ajoutés facultativement à tout l'ensemble physiologique.

Une théorie purement centrale du comportement alimentaire est également difficilement défendable. En effet, au point de vue physiologique, une preuve péremptoire de cette théorie centrale nécessiterait l'isolement du centre de *toutes* les sources afférentes possibles ou encore la réduction du courant sanguin au centre lui-même. De tels procédés expérimentaux rendraient impossible un test de comportement complexe, tel que celui de l'appétit alimentaire. D'ailleurs, si Richter et Hawkes (1939) ont pu constater l'augmentation d'appétit à la suite de l'ablation des lobes frontaux chez le Rat, en même temps qu'augmentait l'activité spontanée, il semble

bien qu'il ne s'agisse que de troubles du contrôle cortical d'un mécanisme sous-cortical, susceptible par lui-même d'un fonctionnement autonome.

La vérité semble être dans une conception mixte, qui fait intervenir dans l'ensemble de la régulation de l'appétit, à la fois des stimuli internes et externes et un mécanisme physiologique spécialisé.

Reste à envisager l'importante question de la motivation : quelles sont les conditions, dans l'organisme lui-même ou dans le milieu extérieur, qui éveillent un comportement dirigé vers une nourriture spécifique, telle que les hydrates de carbone ? Mes expériences montrent que, dans la plupart des cas, il s'agit d'un comportement établi de façon interne. Il peut s'agir alors soit d'un véritable déséquilibre endocrinien, soit de fluctuations physiologiques dans le jeu synergique de la balance endocrinienne, soit des besoins corporels. Je ne rappellerai que pour mémoire les différents travaux de Richter et de ses collaborateurs sur l'importance des besoins corporels dans le déterminisme des appétits spécialisés : augmentation de l'appétit de calcium chez le Rat parathyroïdectomisé (Richter et Eckert, 1937), accroissement de la consommation de NaCl du Rat surrénalectomisé (Richter, 1936), modifications des préférences alimentaires au cours de la gestation et de la lactation (Richter et Barelare, 1938), ainsi qu'au cours des carences vitaminiques expérimentales (Richter et Rice, 1943). *Le comportement s'intègre alors à la loi générale de la régulation*, qui adapte l'organisme à ses besoins.

Parfois, le comportement peut être modifié par une cause externe : modification du milieu (séjour dans le froid par exemple), actions sensorielles diverses (odeurs spéciales). Dans ce cas, prédomine l'influence des récepteurs céphaliques du goût et de l'odorat. Cependant cette motivation sensorielle reste toujours soumise au déclenchement d'un mécanisme interne, dont la fonction régulatrice principale a pour but *le maintien de l'homéostasie*. Young (1946) a montré que lorsqu'un besoin a été provoqué par privation, la substance nécessaire tend à devenir plus sapide pour l'animal. Quand, au contraire, un besoin est éliminé par alimentation forcée ou illimitée avec un aliment déterminé, la sapidité de ce dernier diminue. Ainsi, d'après cet auteur, besoin alimentaire et sapidité (pris dans le sens de « qualité d'être agréable ») seraient-ils intimement liés.

C'est ce que l'on pourrait appeler l'*élément affectif*. La modification de la discrimination gustative *sensibilise* l'animal à la substance alimentaire dont il a besoin. A concentration égale, la substance devient plus sapide et, de ce fait, son attrait pour l'animal est augmenté.

Cette association intime de processus sensoriels et de processus régulateurs de l'homéostasie ne peut que souligner une fois de plus le caractère essentiel de la régulation dans le comportement des êtres vivants.

*
* *

L'ensemble de ces recherches montre l'intérêt qui s'attache à l'étude physiologique du comportement animal. A propos du comportement alimentaire pour les glucides, j'ai essayé de désarticuler les différents rouages

physiologiques qui conduisent finalement à un résultat global : la consommation alimentaire.

Même si, ultérieurement, certains éléments de cet ensemble physiologique doivent être modifiés ou complétés par suite de nouveaux progrès techniques, ces expériences auront eu l'intérêt de fournir une hypothèse de travail, que je crois féconde, pour l'étude d'un comportement animal fondamental.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le but de ce travail était l'étude de la régulation endocrinienne de la consommation alimentaire des glucides :

1° Grâce à la méthode de « choix spontané », j'ai pu analyser les modifications alimentaires glucidiques que provoquent les perturbations endocriniennes. Mes expériences ont montré que les glandes endocrines étudiées (hypophyse, thyroïde, pancréas insulaire, cortex surrénal) provoquaient deux ordres de phénomènes :

a) des variations quantitatives et qualitatives de la consommation alimentaire des glucides,

b) des modifications sensorielles concomitantes, au niveau de l'appareil gustatif. Le seuil gustatif du glucose est modifié par les facteurs endocriniens.

2° J'ai ensuite recherché le mécanisme physiologique responsable de l'action des glandes endocrines. J'ai pu montrer que, contrairement à l'opinion classique, le taux du glucose sanguin ne peut pas être considéré comme le facteur déclenchant le mécanisme de l'appétit pour les glucides. Par contre, il existe une relation directe entre le sens des variations de la consommation alimentaire et le taux de l'absorption intestinale des glucides. Après avoir étudié en détail les différentes modalités de cette absorption intestinale et avoir démontré l'action des glandes endocrines sur elle, j'ai pu, à l'aide d'arguments expérimentaux, établir la validité de la relation causale entre consommation glucidique et absorption intestinale. Si l'on provoque une modification de la consommation alimentaire, l'absorption intestinale varie dans le même sens et réciproquement, tout facteur modifiant l'absorption provoque une variation de même sens de la consommation.

Enfin, j'ai pu montrer que les glandes endocrines agissent sur l'absorption intestinale des glucides par leur action sur des processus enzymatiques et particulièrement par leur action sur le mécanisme de la phosphorylation.

3° Les faits expérimentaux prouvent que le système nerveux intervient dans la régulation de l'appétit glucidique, comme mécanisme régulateur central. J'ai pu montrer qu'il existe une synergie fonctionnelle entre l'hypophyse antérieure et l'hypothalamus, synergie qui tient sous sa dépendance tous les mécanismes de la régulation neuro-hormonale de l'appétit glucidique. L'hypophyse joue le rôle d'excitateur, alors que l'hypothalamus est inhibiteur. A cette occasion, j'ai mis en évidence le rôle important de l'hypothalamus antérieur dans la régulation de l'absorption intestinale des glucides.

4° L'ensemble de ces données physiologiques m'a permis de tracer le schéma du mécanisme neuro-hormonal de l'appétit pour les glucides, où interviennent des facteurs endocriniens, des facteurs nerveux et des facteurs sensoriels. L'ensemble de ces facteurs est régi par le complexe hypothalamo-hypophysaire.

Toute modification endocrinienne retentit sur le centre hypothalamo-hypophysaire qui, à son tour, provoque des réponses au niveau de la muqueuse intestinale (absorption), au niveau de l'appareil olfacto-gustatif (seuils gustatifs) et, vraisemblablement, peut déterminer certains actes moteurs par l'intermédiaire du système extra-pyramidal. D'autre part, ce schéma physiologique permet également de comprendre le déclenchement du mécanisme régulateur à la suite d'excitations sensorielles olfacto-gustatives. Le stimulus sensoriel atteint l'hypothalamus par les connexions rhinencéphalo-hypothalamiques et déclenche alors toute la chaîne des réactions, à la fois sur les endocrines périphériques et sur la muqueuse intestinale, et sur le système extra-pyramidal.

5° Ces études physiologiques m'ont permis d'analyser en détail les modalités d'un comportement fondamental qui, de prime abord, paraît essentiellement subjectif. Le comportement alimentaire peut être induit par les glandes endocrines, tout autant que par des stimulations sensorielles. Il semble que cette constatation soit d'une portée très générale dans l'étude des comportements : « une même réaction ou des réactions analogues aboutissant au même effet peuvent être produite par plusieurs sortes de stimuli » (Grassé). Je puis ajouter un corollaire à cette proposition : quel que soit le stimulus initial, il déclenche secondairement la cascade des autres stimuli, qui jouent alors un rôle de renforcement ou de facilitation. C'est ce que j'ai pu constater dans l'action des glandes endocrines sur les seuils gustatifs.

Cet ensemble de résultats vient s'ajouter à la quantité déjà considérable des faits qui montrent que tout comportement animal ne peut être appréhendé et analysé que par des méthodes biologiques et physiologiques.

SUMMARY

This work is a study of endocrine regulation of carbohydrate appetite in Rats and Mice.

1° By « self-selection » method (choice method), I have analyzed modifications induced by endocrine disturbances. The pituitary gland (pars anterior), thyroid, endocrine pancreas and suprarenal cortex produce variations of glucide appetite, by two processes :

a) quantitative and qualitative variations of intake,

b) modifications of taste thresholds for glucides.

2° The fundamental physiological mechanism of endocrine action is not variations of blood sugar levels, but is modifications of intestinal absorption of glucides. There is a strict relation between carbohydrate intake and intestinal absorption. Any modification of glucide intake is

followed by a variation of intestinal absorption in the same way, and, reciprocally, any variation of intestinal absorption produces a variation of carbohydrate intake.

The endocrine glands act on intestinal absorption of glucides by modifications of enzymatic processes, chiefly by variations of phosphorylation mechanism.

3° The nervous system interferes to regulation of glucide appetite, as a central regulating mechanism. There is a functionnal synergy between ante-hypophysis and anterior hypothalamus, and this physiological association controls the hormono-neural regulation of carbohydrate appetite. The pituitary gland is increasing and the hypothalamus, decreasing. Further, I have pointed out the important part played by anterior hypothalamus in glucide intestinal absorption.

4° The hormono-neural mechanism of carbohydrate appetite includes endocrine, neural and sensorial factors, and is regulated by hypophyseal-hypothalamic complex.

Any endocrine disturbance acts on the hypophyseal-hypothalamic centers, which produce reactions into intestinal mucosa (absorption), sensorial apparatus (taste thresholds) and, perhaps, motor activity (extra-pyramidal system). On the other hand, sensorial excitations (taste, olfaction) may produce the start of this regulating mechanism. The sensorial stimulus reaches to hypothalamus by hypothalamo-rhinencephalic connexions, and thus provokes the chain of reactions on peripherical endocrines, intestinal mucosa and extra-pyramidal system.

5° The physiological data allow to analyze the appetite behavior and show interest of physiological and biological analysis of any behavior.

Laboratoire d'Évolution des Êtres organisés.
Faculté des Sciences de Paris.

Mai 1947.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

N.-B. — Je n'ai indiqué dans cette liste que les publications d'auteurs cités au cours de ce mémoire. Pour tout ce qui concerne le métabolisme des hydrates de carbone, je renvoie le lecteur à l'excellente bibliographie du livre récent de Ch. De Duve. *Glucose, insuline et diabète (bio-chimie, physiologie, pathogénie, applications thérapeutiques).* Masson, Paris, 1945, 412 p.

Althausen (T. L.) et Stockholm (M.). — 1938. — Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *Am. J. Physiol.*, **123**, 577-588.

Althausen (T. L.), Stockholm (M.) et Anderson (E. M.). — 1939. — Endocrine factors in intestinal absorption. *Am. J. Physiol.*, **126**, 420.

Aschner (B.). — 1912. — Ueber die Funktion der Hypophyse. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, **146**, 1-146.

Bacq (Z. M.). — 1931 *a*. — The effects of abdominal sympathectomy, adrenal inactivation and removal of the stellate ganglia on the spontaneous activity of the albino rat. *Endocrinol.*, **15**, 34-40. — 1931 *b*. — Impotence of the male rodent after sympathetic denervation of the genital organs. *Am. J. Physiol.*, **96**, 321-330. — 1932. — The effect of sympathectomy on sexual function, lactation and the maternal behavior of the albino rat. *Ibid.*, **99**, 444-453.

Bacq (Z. M.) et Dworkin (S.). — 1930. — The heart rate after sympathectomy and vagotomy and the blood sugar as affected by posterior hypophyseal extracts (pitressin and pitocin). *Am. J. Physiol.*, **95**, 605-613.

Bailey (P.) et Bremer (F.). — 1921. — Experimental diabetes insipidus. *Arch. Int. Med.*, **28**, 773-803.

Ball (J.). — 1934 *a*. — Normal sex behavior in the rat after total extirpation of the vasa deferentia. *Anat. Rec.*, **58**, 49. — 1934 *b*. — Sex behavior of the rat after removal of the uterus and vagina. *J. Comp. Psychol.*, **18**, 419-422. — 1939. — Male and female mating behavior in prepubertally castrated male rats receiving œstrogens. *Ibid.*, **28**, 273-284.

Bard (P.). — 1935. — The effects of denervation of the genitalia on the œstrual behavior of cats. *Am. J. Physiol.*, **113**, 5-6. — 1940. — The hypothalamus and sexual behavior. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, **20**, 551-579.

Barnes (B. O.) et Regan (J. F.). — 1933. — The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Endocrinol.*, **17**, 522.

Barris (R. W.) et Ingram (W. R.). — 1936. — The effect of hypothalamic lesions upon blood sugar. *Am. J. Physiol.*, **114**, 555-561.

Baumann (E. J.) et Marine (D.). — 1932. — Glycosuria in rabbits following injection of saline extract of anterior pituitary. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **29**, 1220-1223.

Beach (F. A.). — 1940. — Effects of cortical lesions upon the copulatory behavior of male rats. *J. Comp. Physiol.*, **29**, 193-244.

Beck (L. V.). — 1942. — Organic phosphate and « fructose » in rat intestinal mucosa, as affected by glucose and phlorizin. *J. Biol. Chem.*, **143**, 403-415.

Beiglbock (W.) et Leemann (H.). — 1944. — Ueber den Lactoflavin Hanshalt des Diabetikers. *Klin. Wschr.*, **23**, 99-103.

Bennett (L. L.). — 1936. — Glucose absorption and glycogen formation in the hypophysectomized rat. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **34**, 277.

Bierry (H.) et Mallóizel (L.). — 1908. — Hypoglycémie après décapsulation. Effets de l'injection d'adrénaline sur les animaux décapsulés. *C. R. Soc. Biol.*, **65**, 232 234.

Bodansky (A.). — 1924. — Effect of thyroxin upon the blood sugar of normal and thyroidectomized sheep. *Am. J. Physiol.*, **69**, 498.

Boling (J. L.) et Blandau (R. J.). — 1939. — The œstrogen-progesteron induction of mating responses in the spayed female rat. *Endocrinol.*, **25**, 359-364.

Borhetti (U.). — 1935. — Sulla regolazione diencefalica della glicemia. *Sperim. Arch. Biol.*, **89**, 560.

Britton (S. W.) et Corey (E. L.). — 1941. — Pancreatic and cortico-adrenal involvement in carbohydrate regulation. *Am. J. Physiol.*, **131**, 790-798.

Britton (S. W.) et Silvette (H.). — 1932. — Effects of cortico-adrenal extracts on carbohydrate metabolism in normal animals. *Am. J. Physiol*, **100**, 693.

Brobeck (J. R.), Tepperman (J.) et Long (C. N. H.). — 1943 *a*. — Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.*, **15**, 831-853. — 1943 *b*. — The effect of experimental obesity upon carbohydrate metabolism. *Ibid.*, **15**, 893-904.

Brookhart (J. M.) et Dey (F. L.). — 1941. — Reduction of sexual behavior of male guinea pig by hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, **133**, 551-554.

Brookhart (J. M.), Dey (F. L.) et Ranson (S. W.). — 1941. — The abolition of mating behavior by hypothalamic lesions in guinea pigs. *Endocrinol.*, **28**, 561-565.

Brooks (C. McC.). — 1937. — The role of the central cortex and of various sense organs in the excitation and execution of mating activity in the rabbit. *Am. J. Physiol.*, **120**, 544-553.

Bulatao (E.) et Carlson (J.). — 1924. — Contribution to the physiology of stomach : influence of experimental changes in blood sugar level on gastric hunger contractions. *Am. J. Physiol.*, **69**, 107.

Burget (G. E.), Moore (P. H.) et Lloyd (R. W.). — 1932. — Relative absorption rates of dextrose and levulose. *Am. J. Physiol.*, **101**, 565.

Burn (J. H.), Lewis (T. H. C.) et Kelsey (F. D.). — 1944. — The dietary control of alloxan diabetes in rats. *Brit. Med. J.*, n° 4379, p. 752.

Campbell (J.) et Best (C. H.). — 1938. — Prolonged diabetes after the administration of extracts of anterior pituitary gland. *Am. J. Physiol.*, **123**, 30.

Campbell (J.), Keenan (H. C.) et Best (C. H.). — 1939. — Further observations on dogs made permanently diabetic by the administration of extracts of the anterior pituitary gland. *Am. J. Physiol.*, **126**, 455.

Camus (J.) et Roussy (G.). — 1922. — Les syndromes hypophysaires : anatomie et physiologie pathologique. *Rev. neurol.*, **38**, 622-639.

Cannon (W. B.). — 1934. — Hunger and Thirst, in a Handbook of general experimental psychology, Worcester (Mass.), C. Murchison, Clark Univ. Press, 247-263. — 1939. — The Wisdom of the Body. New York, W. W. Norton and Co.

Clark (W. G.) et Clausen (D. F.). — 1943. — Dietary self-selection and appetites of untreated an treated adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **139**, 70-79.

Clark (W. G.) et Mackay (E. M.). — 1942. — Influence of adrenalectomy upon the rate of glucose absorption from the intestine. *Am. J. Physiol.*, **137**, 104-108.

Collins (V. J.), Boling (J. L.), Dempsey (E. W.) et Young (W. C.). — 1938. — Quantitative studies of experimentally induced sexual receptivity in the spayed guinea pig. *Endocrinol.*, **23**, 188-196.

Commins (W. D.) et Stone (C. P.). — 1932. — Effects of castration on the behavior of mammals. *Psychol. Bull.*, **29**, 493-508.

Cope (O.), Hagstromer (A.) et Blatt (H.). — 1938. — The activity of the blood serum amylase in the hypophysectomized dog. *Am. J. Physiol.*, **122**, 428-434.

Cope (O.), Kapnick (I.), Lambert (A.), Pratt (T. D.) et Verlot (M. G.). — 1939 *a*. — Endocrine function and amylase activity. II Changes in activity of blood serum amylase in response to changes in adrenal cortical function in the dog and rabbit. *Endocrinol.*, **25**, 235-247. — 1939 *b*. — Endocrine function and amylase activity. III. Further observation of blood serum amylase activity in relation to pituitary, pancreas and thyroid function in the dog and rabbit. *Ibid.*, **25**, 248-256.

Cori (C. F.). — 1925. — The fate of sugar in the animal body. I The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract. *J. Biol. Chem.*, **66**, 691. — 1926. — Fate of sugar in the animal body. III. Rate of glycogen formation in the liver of normal and insulinized rats during the absorption of glucose, fructose and galactose. *Ibid*, **70**, 577-585.

Cori (C. F.) et Cori (G. T.). — 1926. — The fate of sugar in the animal body. II. The relation between sugar oxidation and glycogen formation in normal and insulinized rats during the absorption of glucose. *J. Biol. Chem.*, **70**, 557-576. — 1927. — The fate of sugar in animal body. VII. The carbohydrate metabolism of adrenalectomic rats and mice. *Ibid.*, **74**, 473-494.

Cori (C. F.), Cori (G. T.) et Goltz (H. L.). — 1929. — On the mechanism of glucose absorption from the intestinal tract. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **26**, 433.

Coryell (M. N.) et Christmann (A. A.). — 1943. — The utilization of lactose by the fasting white rat. *J. Biol. Chem.*, **150**, 143-154.

Crosby (E. C.) et Woodburne (R. T.). — 1940. — The comparative anatomy of the preoptic area and the hypothalamus. *Res. Publ. Ass. Nerv. ment. Dis.*, **20**, 52-169.

Davis (L.), Cleveland (D.) et Ingram (W. R.). — 1935. — Carbohydrate metabolism : the effect of hypothalamic lesions and stimulation of the autonomic nervous system. *Arch. Neurol. Psych.*, **33**, 592-614.

Delay (J.), Desclaux (P.) et Soulairac (A.). — 1945. — Troubles psychiques récents après traumatisme crânien. Diabète insipide. Action comparée de l'encéphalographie gazeuse et de l'électrochoc. *Ann. Méd. Psychol.*, **1**, 437-443.

Delay (J.) et Soulairac (A.). — 1944. — Modifications biologiques consécutives à l'encéphalographie gazeuse. *C. R. Soc. Biol.*, **138**, 951-953.

Delay (J.), Soulairac (A.) et Desclaux (P.). — 1945 *a*. — Le syndrome biologique de l'encéphalographie gazeuse. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 296-297. — 1945 *b* — Recherches sur le syndrome biologique de l'encéphalographie gazeuse. *Ann. Méd. Psychol.*, **1**, 357-365.

Dempsey (E. W.), Hertz (R.) et Young (W. C.). — 1936. — The experimental induction of œstrus (sexual receptivity) in the normal and ovariectomized guinea pig. *Am. J. Physiol.*, **116**, 201-209.

Deuel (H. J. Jr), Hallman (L. F.), Murray (S.) et Samuels (L. T.). — 1937. — The sexual variation in carbohydrate metabolism. VIII. The rate of absorption of glucose and of glycogen formation in normal and adrenalectomized rats. *J. Biol. Chem.*, **119**, 607-615.

Dohan (F. C.) et Lukens (F. D. W.). — 1939. — Persisted diabetes following the injection of anterior pituitary extract. *Am. J. Physiol.*, **125**, 188-195.

Drill (V. A.) et Sherwood (C. R.). — 1938. — The effect of vitamin B_1 and the vitamin B_2 complex on the weight, food intake and œstrual cycle of hyperthyroid rats. *Am. J. Physiol.*, **124**, 683.

Dubost (P.) et Bovet (D.). — 1944. — Sur le diabète pancréatique provoqué chez le Rat par l'administration d'alloxane. *C. R. Soc. Biol.*, **138**, 441-442.

Dunn (J. S.) et Moletchie (N. G. B.). — 1943. — Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet*, **245**, 384-387.

Duve (C. de). — 1945. — Glucose, insuline et diabète (biochimie, physiologie, pathogénie, applications thérapeutiques), Paris, Masson.

Eppinger, Falta (W.) et Ruddinger. — 1908. — Ueber die Wechselswirkungen der drüsen mit innerer Secretion. *Ztschr. Klin. Med.*, **66**.

Ershoff (B. H.) et Deuel (H. J. Jr). — 1944. — Inadequacy of lactose and beta-lactose as dietary carbohydrates for the rat. *J. Nutrit.*, **28**, 225-234.

Evans (H. M.), Meyer (K.), Simpson (M. E.) et Reichert (F. L.). — 1932. — Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with the hypophyseal growth hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **29**, 857.

Ferrebee (J. W.), Parker (D.), Carnes (W. H.), Gerity (M. K.), Atchley (D. W.) et Loeb (R. F.). — 1941. — Certain effects of desoxycorticosterone. The development of « diabetes insipidus » and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Am. J. Physiol.*, **135**, 230-237.

Feyder (S.) et Pierce (H. B.). — 1935. — Rates of absorption and glycogenesis from various sugars. *J. Nutrit.*, **9**, 435-455.

Fischer (R. E.) et Pencharz (R. I.). — 1936. — Carbohydrate oxidation in hypophysectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **34**, 106.

Freyberg (R. H.). — 1935. — Study of value of insulin in under-nutrition. *Am. J. Med. Sci.*, **190**, 28.

Gautier (J. A.). — 1943. — Saveur et constitution chimique : les molécules sucrées de synthèse. *Rev. Scientif.*, nos 3218-3219.

Grasse (P. P.). — 1942. — L'essaimage des Termites. Essai d'analyse causale d'un complexe instinctif. *Bull. Biol. France-Bely.*, **76**, 347-382.

Griffith (J. Q.) et Farris (E. J.). — 1942. — The rat in laboratory investigation. J. B. Lippincott et Co.

Griffith (W. H.) et Graham (C. E.). — 1929. — The effect of liver and of yeast on the consomption and the utilization of food. *Am. J. Physiol.*, **90**, 370 (Abst.).

Groat (R. A.). — 1941. — The adrenal gland and food intake. *Am. J. Physiol.*, **135**, 58-68.

Groen (J.). — 1937. — The absorption of hexoses from the upper part of the small intestine in man. *J. Clin. Investig.*, **16**, 245.

Gurdjian (E. S.). — 1926. — The hypothalamus in the rat. *Anat. Rec.*, **32**. — 1927. — The diencephalon of the albino rat. *J. comp. Neurol.*, **43**, 1-114.

Harris (L. J.). — 1937. — CLXXI. The vitamin B_2 complex. Differentiation of the antiblacktongue and the PP factors from lactoflavin and vitamin B_6. VII. Experiments in the monkeys and other species. *Biochem. J.*, **31**, 1414-1421.

Harrison (K. H.) et Harrison (H. E.). — 1942. — The effect of injection of a saline extract of anterior pituitary on the glucose tolerance of rats. *Endocrinol.*, **30**, 121-128.

Hartman (C. G.). — 1942. — Endocrine influences on instinctual processes. *Psychosom. Med.*, **4**, 206-210.

Hedon (E.). — 1890. — Note sur la production du diabète sucré, après extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, **42**, 571-573.

Hedon (L.) et Loubatières (A.). — 1942. — Le diabète expérimental de Young et

le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré. *Biol. Med.*, **32**, 49.
Hemmingsen (A. M.). — 1933. — Studies on the œstrus-producing hormone (œstrin). *Skand. Arch. f. Physiol.*, **65**, 97-250.
Hetherington (A. W.) et Ranson (S. W.). — 1939. — Experimental hypothalamico-hypophyseal obesity in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **41**, 465-466. — 1940. — Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, **78**, 149-172. — 1942. — The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions *Am. J. Physiol.*, **136**, 609-617.
Hoff (E.). — 1939. — Untersuchungen über den Einfluss von Lactoflavin und Corticosteron auf den Künstlichen renalen Diabetes. *Klin. Wochenschr.*, **17**, 1535.
Hogler (F.). — 1932. — Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. I Mitt. Ueber die wirkung des Pyramidon auf den blutsucker. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, **84**, 14.
Ingram (W. R.). — 1939. — The hypothalamus : a review of the experimental data. *Psychosom. Med.*, **1**, 48-91.
Ingram (W. R.) et Barris (R. W.). — 1936. — Evidence of altered carbohydrate metabolism in cats with hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, **114**, 562.
Judovits (N.) et Verzar (F.). — 1937. — Die Resorption verschiedener Zucker nach Extirpation der Nebennieren. *Biochem. Ztschr.*, **292**, 182.
Klinghoffer (K. A.). — 1938. — The effect of monoiodacetic acid on the intestinal absorption of monosaccharides and sodium chloride. *J. Biol Chem.*, **126**, 201-205.
Kohler (V.) et Fleckenstein (A.). — 1943. — Die Stellung des Desoxycorticosteronacetats im normalem und pathologischen Kohlehydratstoffwechsel. II. Der Einfluss des Desoxycorticosteronacetats auf den normalen Blutzucker nach Belastung. *Dtsch. Arch. Klin. Med* , **191**, 248-266.
Krieg (W. J. S.). — 1932. — The hypothalamus of the albino rat. *J. comp. Neurol.*, **55**, 19-89.
Laruelle (L.). — 1934. — Les centres végétatifs du diencéphale médian. I. Partie anatomique. *Rev. Neurol* , **41**, 809.
Lashley (K. S.). — 1938. — Experimental analysis of instinctive behavior. *Psychol. Rev* , **45**, 445-471.
Leblond (C. P.). — 1938. — Extra-hormonal factors in maternal behavior. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **38**, 66-70.
Leblond (C. P.) et Nelson (W. O.). — 1937. — Maternal behavior in hypophysectomized male and female mice. *Am. J. Physiol.*, **120**, 167-172.
Long (M. L.) et Bischoff (F.). — 1930. — Effect of insulin upon body weight of rabbit. *J. Nutrit.*, **2**, 245.
Long (C. N. H.), Katzin (B.) et Fry (E. G.). — 1940. — The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinol.*, **26**, 309-344.
Lundsgaard (E.). — 1930. — Die Monojodessigsäurewirkung auf die enzymatische Kohlenhydratspaltung. *Biochem. Ztschr.*, **220**, 1-7. — 1933. — Die Wirkung von Phlorrhizin auf die Glucoseresorption. *Ibid.*, **264**, 221-223.
Mackay (E. M.) et Bergman (H. C.). — 1933. — Rate of absorption of glucose from the intestinal tract. *J. Biol. Chem.*, **101**, 453.
Mackay (E. M.) et Clark (W. G.). — 1941. — The rate of glucose absorption from the intestine of the rat. *Am. J. Physiol.*, **135**, 187-192.
Mackay (E. M.), Collaway (S. W.) et Barnes (H.). — 1940. — Hyperalimentation in normal animal psroduced by protamin-insulin. *J. Nutrit.*, **20**, 59.
Macleod (J. J. R.), Magee (H. E.) et Purves (C. B.). — 1930. — Selective absorption of carbohydrates. *J. Physiol.*, **70**, 404.
Magee (H. E.). — 1930. — The role of the small intestine in nutrition. *Physiol. Rev* , **10**, 473.
Magee (H. E.) et Ried (E.). — 1931. — The absorption of glucose from the alimentary canal. *J. Physiol.*, **78**, 163.
Magoun (H. W.). — 1940. — Descending connections from the hypothalamus. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, **20**, 270-285.
Maranon (G.). — 1938. — La régularisation hormonale de la faim. *Progr. Méd.*, **66**, 1253-1257.

MARK (J.). — 1943. — Salt, carbohydrate and water appetite of adrenalectomized rats before and after treatment with desoxycorticosterone pellets. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **72**, 243-245.
MARKOWITZ (J.) et HOUGH (H. B.). — 1926. — A study of blood diastases in depancreatized dogs. *Am. J. Physiol.*, **75**, 571-578.
MARRIAN (G. F.) et PARKES (A. S.). — 1930. — The relative amounts of œstrin required to produce the various phenomena of œstrus. *J. Physiol.*, **69**, 372-376.
MARRIOTT (W. McK.). — 1924. — Food requirements of malnourished infants with a note on the use of insulin. *J. Am. Med. Ass.*, **83**, 600.
MINIBECK (H.). — 1939. — Die selektive Zuckerresorption beim Kaltblüter und ihre Beeinflüssung durch Nebennieren und Hypophysen-exstirpation. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **242**, 344.
MONTIGEL (C.) et VERZAR (F.). — 1943. — Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel nach Adrenalektomie. III. Die Serum-Amylase. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, **1**, 143-148.
MOORE (C. R.) et PRICE (D.). — 1938. — Some effects of testosterone propionate in the rat. *Anat. Rec.*, **71**, 59-78.
MULINOS (M. G.), SPINGARN (C. L.) et LOJKIN (M. E.). — 1941. — A diabetes insipidus-like condition produced by small doses of desoxycorticosterone acetate in dogs. *Am. J. Physiol.*, **135**, 102-112.
NAGANO (J.). — 1902. — Zur Kenntnis der Resorption einfacher, im besondere stereisomerer Zucker im Dünndarm. *Pflüger's Arch.*, **90**, 389.
NAKASAWA (F.). — 1922. — The influence of phlorhizin on intestinal absorption. *Tohoku J. exp. Med.*, **3**, 288-294.
NEUFELD (A. H.) et COLLIP (J. B.). — 1941. — Effect of pituitary preparations on glycogen stores of fasted mice. *Endocrinol.*, **28**, 926-932.
OMI (K.). — 1909. — Resorptionversuche an Huden mit Dünn-Darmfisteln. *Pflüger's Arch.*, **126**, 428.
PAULS (F.) et DRURY (D. R.). — 1942. — The rate of glucose absorption from the intestine of diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, **137**, 242-245.
PHILLIPS (R. A.) et GILDER (H.). — 1938. — Observations on hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **123**, 162 (P).
PHILLIPS (R. A.) et ROBB (P. D.). — 1934. — Carbohydrate metabolism studies in hypophysectomised albino rats. *Am. J. Physiol.*, **109**, 82 (P). — 1939. — Metabolism studies in the albino rat. Carbohydrate studies after hypophysectomy. *Endocrinol.*, **25**, 187-192.
PIERCE (H. B.). — 1935. — The absorption and utilization of carbohydrates. *J. Nutrit.*, **10**, 689 716.
PIERCE (H. B.), OSGOOD (H. S.) et POLANSKY (J. B.). — 1929. — Absorption of glucose from the alimentary tract of rats deprived of the vitamin B complex. *J. Nutrit.*, **3**, 247.
PIJOAN (M.) et OBERG (H. S). — 1937. — Maintenance of life in adrenalectomized animals with flavin-phosphate. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **36**, 187.
PITFIELD (R. L.). — 1923. — Insulin in infantile inanition. *New York Med. J.*, **118**, 217.
PITTS (G. C.). — 1943. — A diurnal rhythm in the blood sugar of the white rat. *Am. J. Physiol.*, **139**, 109-116.
PORGES (O.). — 1909. — Ueber Hypoglykämie bei Morbus Addison sowie bei nebennierenlosen Hunden. *Ztschr. f. Klin. Med.*, **69**, 341-350.
PUTNAM (T. J.), BENEDICT (E. B.) et TEEL (H. M.). — 1929. — Studies in acromegaly. VIII. Experimental canine acromegaly produced by injection of anterior lobe pituitary extract. *Arch. Surg.* (Chicago), **18**, 1708-1736.
RATHERY (F.), FROMENT (P.) et BARGETON (D.). — 1941. — Hypothalamus et métabolisme glucidique. *Presse Méd.*, 68/69, 857.
RAVDIN (I. S.), JOHNSTON (C. G.) et MORRISON (P. J.). — 1933. — The absorption of glucose from the intestine. *Am. J. Physiol.*, **104**, 700-709.
RICE (K. K.) et RICHTER (C. P.). — 1943. — Increased sodium chloride and water intake of normal rats treated with desoxycorticosterone acetate. *Endocrinol.*, **33**, 106-115.
RICHTER (C. P.). — 1930. — Experimental diabetes insipidus. *Brain*, **53**, 76-85.

— 1933. — The role played by the thyroid gland in the production of gross body activity. *Endocrinol.*, **17**, 73 — 1936. — Increased salt appetite in adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **115**, 155-161. — 1939. — Salt taste thresholds of normal and adrenalectomized rats. *Endocrinol.*, **24**, 367. — 1941 *a*. — Decreased carbohydrate appetite of adrenalectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med* , **48**, 577-579. — 1941 *b*. — Sodium chloride and dextrose appetite of untreated and treated adrenalectomized rats. *Endocrinol.*, **29**, 15-25. — 1941 *c*. — The internal environment and behavior. *Am. J. Psychiatr.*, **97**, 878. — 1941 *d*. — Biology of drives. *Psychosom. Med.*, **3**, 105-110. — 1942 *a*. — Increased dextrose appetite of normal rats treated with insulin. *Am. J. Physiol.*, **135**, 781-787. — 1942 *b*. — Total self regulatory functions in animals and human beings. *The Harvey Lectures Series*, **38**, 63.

Richter (C. P.) et Barrelare (B. Jr). — 1938. — Nutritional requirements of pregnant and lectating rats studied by the self-selection method. *Endocrinol.*, **23**, 15. — 1939. — Further observations on the carbohydrate, fat and proteine appetite of vitamin B-deficient rats. *Am. J. Physiol.*, **126**, 607 P.

Richter (C. P.) et Campbell (K. H.). — 1940. — Taste thresholds and taste preference of rats for five commun sugars. *J. Nutrit.*, **20**, 31-46.

Richter (C. P.) et Eckert (J. F.). — 1937 *a*. — Increased calcium appetite of parathyroidectomized rats. *Endocrinol.*, **21**, 50-54. — 1937 *b*. — The effect of hypophyseal injections and implants on the activity of hypophysectomized rats. *Ibid.*, **21**, 481-488. — 1938. — Mineral metabolism of adrenalectomized rats studied by the appetite method. *Ibid.*, **22**, 214.

Richter (C. P.) et Hawkes (C. D.). — 1939. — Increased spontaneous activity and food intake produced in rats by removal of the frontal lobes of the brain. *J Neurol. and Psych.*, **2**, 231-242.

Richter (C. P.) et Helfrick (S.). — 1943. — Decreased phosphorus appetite of parathyroidectomized rats. *Endocrinol.*, **33**, 349-352.

Richter (C. P.), Holt (L. E.) et Barelare (B.). — 1938. — Nutritional requirements for normal growth and reproduction in rats studied by the self-selection method. *Am. J. Physiol.*, **122**, 734-744

Richter (C. P) et Rice (K. K.). — 1943. — Depressive effects produced on appetite and activity of rats on exclusive diet of yellow or white corn and their correction by cod liver oil. *Am. J. Physiol.*, **139**, 147-154.

Richter (C. P.) et Schmidt (E. C. H.). — 1939. — Behavior and anatomical changes produced in rats by pancreatectomy. *Endocrinol.*, **25**, 698. — 1941. — Increased fat and decreased carbohydrate appetite of pancreatectomized rats. *Ibid.*, **28**, 179.

Richter (C. P.), Schmidt (E. C. H.) et Malone (P. D.). — 1945. — Further observations on the self regulatory dietary selections of rats made diabetic by pancreatectomy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **76**, 192-219.

Richter (C. P.) et Wislocki (G. B). — 1930. — Anatomical and behavior changes produced in the rat by complete and partial extirpation of the pituitary gland. *Am. J. Physiol.*, **95**, 481-492.

Rioch (D. McK.), Wislocki (G. B.) et O'Leary (J. L.). — 1940. — A precis of preoptic, hypothalamic and hypophysial terminology, with atlas. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, **20**, 3-30.

Rohmann (F.) et Nagano (J.). — 1903. — Ueber die Resorption und die fermentative Spaltung der Disaccharide im Dünndarm des ausgewachsenen Hundes. *Pflüger's Arch.*, **95**, 533.

Rosenow (G.). — 1941. — Leucocytosis induced by injection of kaolin into cisterna and ventricules of brain. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **46**, 5-9.

Rotschild (H. de) et Leopold-Levi. — 1906. — Etudes sur la physiologie de la glande thyroïde. Paris.

Roussy (G.) et Mosinger (M.). — 1939. — Physiologie de la région hypothalamo-hypophysaire. In Traité de Physiologie normale et pathologique, de Roger (H.) et Binet (L.), **4**, 691-1009. — 1947. — Traité de Neuro-Endocrinologie. Paris, Masson.

Rudy (H.). — 1936. — Enzymatische Spaltung von Lactoflavin-phosphorsäuren. *Ztschr. Physiol. Chem.*, **242**, 198-200.

Exp. Pub. Ass. Am. Phys., 20, 321-333.

der Resorption von verscheidenen Zuckern aus dem Darm. *Biochem. Ztsch.*, **276**, 17. — 1936. — Absorption from the intestine. London. — 1937. — Die Rolle der Nebennierenrinde im intermediäre Stoffwechsel. *Ber. alg. Physiol. Pharmakol* , **96**, 643-645. — 1939. — Die Funktion der Nebennierenrinde. Bâle.

Verzar (F.) et Laszt (L.). — 1935. — Die Hemmung der Fettresorption durch Phlorrhizin. *Biochem. Ztsch.*, **276**, 1-16. — 1936. — Der Zusammenhang zwischen Vitamin B_2 und dem Hormon der Nebennierenrinde. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **237**, 476. — 1937. — Vitamin B_2 und Nebennieren-Rindenhormone. *Enzymologia*, **3**, 16.

Walker (A. M.) et Hudson (C. L.). — 1937. — The reabsorption of glucose from the renal tubule in Amphibia and the action of phlorhizin upon it. *Am. J. Physiol.*, **118**, 130-143

Warkentin (J.), Warkentin (L.) et Ivy (A. C.). — 1943. — The effects of experimental thyroid abnormalities on appetite. *Am. J. Physiol.*, **139**, 139-146.

Wiesner (B. P.) et Mirskaia (L.). — 1930. — On the endocrine basis of mating in the mouse. *J. exp. Physiol.*, **30**, 273-279.

Wiesner (B. P.) et Sheard (N. M.). — 1933. — Maternal behavior in the rat. London, Oliver et Boyd, 245.

Witschi (E.) et Pfeiffer (C. A.). — 1935. — The hormonal control of œstrus, ovulation and mating in the female rat. *Anat. Rec.*, **64**, 85-105.

Wolfe (J. B.). — 1939. — An exploratory study of food-storing in rats. *J. comp. Psychol.*, **28**, 97-108.

Wyman (L. C.) et Walker (B. S.). — 1929. — Studies on suprarenal insufficiency. IV. The blood sugar in suprarenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **89**, 215-222.

Young (F. G.). — 1937. — Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. *Lancet*, **2**, 372-374.

Young (P. T.). — 1944 *a*. — Studies of food preference, appetite and dietary habit. I. Running activity and dietary habit of the rat in relation to food preference. *J. comp. Psychol.*, **37**, 327-370. — 1944 *b*. — Studies of food preference, appetite and dietary habit. II. Group self-selection maintenance as a method in the study of food preferences. *Ibid.*, **37**, 371-391. — 1945. — Studies of food preference, appetite and dietary habit. V. Techniques for testing food preference and the significance of results obtained with different methods. *Comparative Psychology Monographs*, **19**, n° 98, 58 p. — 1946. — Studies of food preference, appetite and dietary habit. VI. Habit, Palatability and the diet as factors regulating the selection of food by the rat. *J. Comp. Psychol.*, **39**, 139-176

Zunz (E.) et La Barre (J.). — 1931. — Action de la thyroxine sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, 225-227.

DEUXIÈME THÈSE

Nouvelles classifications des Tropismes.

Vu et approuvé :
Paris, le 18 Avril 1947.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. CABANNES.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Paris,
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. CABANNES.

DÉPÔT LÉGAL : 1948, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 1.
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL. N° 812. — 1-1948.